

**„Bovine prozessierte Spongiosa in der Wirbelsäulenchirurgie“**

**(Retrospektive Verlaufsstudie)**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor medicinae (Dr. med.)**

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller Universität Jena**

**von Dirk Siegmund**

**geboren am 11.07.1982 in Nordhausen**

## **Gutachter:**

1. Prof. Dr. med. Rolf Kalff, Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Uniklinikum Jena
2. Prof. Dr. med. Dr. rer nat. Gunther O. Hofmann, Direktor der Klinik für Unfall-, Wiederherstellungs- und Handchirurgie, Uniklinikum Jena
3. Prof. Dr. med. Raimund Firsching, Direktor der Klinik für Neurochirurgie, Uniklinikum Magdeburg

Jena, der 05.04.2011

## **Inhaltsverzeichnis**

Seite

Abkürzungsverzeichnis .....	5
1. Einleitung .....	6
1.1. Allgemeine Entwicklung der Wirbelsäulen Chirurgie .....	6
1.2. Pathologie der Wirbelsäule .....	6
1.2.1. Frakturen der Wirbelsäule .....	6
1.2.2. Degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule .....	8
1.3. Knochenersatzmaterialien .....	10
1.3.1. Allgemeine Grundlagen .....	10
1.3.2. Allogenes Transplantat .....	11
1.3.3. Autologes Transplantat .....	12
1.3.4. Alloplastisches Implantat .....	15
1.3.5. Xenogenes Transplantat .....	16
1.4. Spondylodese .....	18
1.4.1. Metallimplantate .....	18
1.4.2. Knochen und Knochenersatzstoffe .....	20
1.4.3. Minimal invasive Verfahren .....	21
2. Fragestellung .....	22
3. Material und Methoden .....	23
3.1. Studiendesign .....	23
3.1.1. Patientenkollektiv .....	23
3.1.2. Bovine prozessierte Spongiosa „SpineLine“ .....	25
3.2. Die operative Technik der Implantation .....	26
3.2.1. Dorsale Spondylodese .....	26
3.2.2. Ventrale Spondylodese .....	28

3.3.	Klinischer Verlauf der Patienten .....	28
3.4.	Auswertung der knöchernen Konsolidierung und Vitalisierung des Implantates.....	29
3.5.	Messung der operativen Winkelkorrektur und des postoperativen Korrekturverlustes im Implantatbereich.....	32
3.6.	Auswertung und Statistik .....	33
4.	Ergebnisse .....	35
4.1.	Klinische Ergebnisse .....	35
4.2.	Auswertung der CT-Untersuchungen.....	36
4.3.	Auswertung der MRT-Ergebnisse.....	42
4.4.	Auswertung der Ergebnisse der Winkelmessung.....	43
4.5.	Fallbeispiel .....	48
5.	Diskussion .....	50
5.1.	Knochenersatzstoffe .....	50
5.2.	Methoden und Ergebnisse .....	55
5.3.	Bewertung .....	60
6.	Zusammenfassung .....	61
7.	Literaturverzeichnis.....	63
8.	Abbildungsverzeichnis .....	67
9.	Anhang .....	69
	1. Datentabelle: Winkelmessung	
	2. Datentabelle: CT-Untersuchung (HE), Kontrolle und Vergleichsmessung	
	3. Datentabelle: CT-Untersuchung (qualitativ) und MRT-Kontrolle mit KM Standardformen von Tutoplast Spongiosa (Fa Tutogen)	
	Erklärung .....	79
	Lebenslauf .....	80
	Danksagung .....	81

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
a.p.	anterior - posterior
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computertomogramm
Fa.	Firma
HE	Hounsfield-Einheit
HWK	Halswirbelkörper
HWS	Halswirbelsäule
KM	Kontrastmittel
lat.	lateral
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnetresonanztomogramm
s	Standardabweichung ( absoluter Wert)
p	Signifikanzwert (= 0,05)
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
Rö.	Röntgen

# **1. Einleitung**

## **1.1. Allgemeine Entwicklung der Wirbelsäulenchirurgie**

In der heutigen Zeit hat der Bedarf an entsprechender Diagnostik und Therapie gerade bei degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen zugenommen. Ein sehr häufiges Symptom sind hierbei Rückenschmerzen, deren Behandlung und Rehabilitation allein in Deutschland über 20 Mrd. Euro an Kosten verursachen. Bei Katz et al (1995) wurde festgestellt, dass die Rate der operativen Stabilisierungen im Lumbalbereich zugenommen hat; trotz der dabei auftretenden Kosten infolge von Komplikationen wie Infektionen und Blutungen. Bereits in früheren Untersuchungen über die Kostenentwicklung von stabilisierenden Operationen an der Wirbelsäule wurde aufgezeigt, dass der langfristige Kostenaufwand, trotz eines kurzfristigen hohen Kostenfaktors, ökonomischer ist als eine ausgedehnte konservative Therapie. In den darauf folgenden Jahren hat dieser Aspekt der Bewährung von operativen Eingriffen in den Therapiekonzepten bis zum heutigen Tag eine wesentliche Rolle gespielt. So wurde bei Glassman et al (2008) dargestellt, dass der Benefit bei Fusionen an der lumbalen Wirbelsäule mit Hilfe von klinischen Parametern und Score-Systemen aufgezeigt werden kann. Die meisten Systeme waren anfangs zur Therapie der Skoliose entwickelt worden; später nutzte man sie zur Behandlung degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen. Eine Kombination von ventraler und dorsaler Stabilisierung mit Pedikelschrauben zeigte bei Steffee et al (1988) eine höhere Festigkeit auf und stellte damit das Ergebnis bei Kombination beider Verfahren dar. Diese beiden Methoden haben sich bis zum heutigen Zeitpunkt vielfach bewährt und werden in der klinischen Praxis sehr häufig angewendet. In den letzten 30 Jahren wurden wesentliche Fortschritte in der operativen Therapie an der Wirbelsäule erzielt. Dieser Umstand ist sowohl auf eine effektive Infektionsprophylaxe als auch auf die Optimierung der Implantate zurückzuführen.

## **1.2. Pathologie der Wirbelsäule**

### **1.2.1. Frakturen der Wirbelsäule**

Die Inzidenz für schwere Wirbelsäulenverletzungen in Deutschland beträgt bei den jüngeren Patienten etwa 1,25% im Jahr (Kluba et al, 2005). Bei 20% dieser Patienten tritt im Durchschnitt ein Querschnittssyndrom auf. Einen genauen Überblick über die prozentuale

Verteilung der Ursachen von spinalen Traumata für die BRD basierend auf aktuellen Statistiken zeigt die untere Abb. 1.

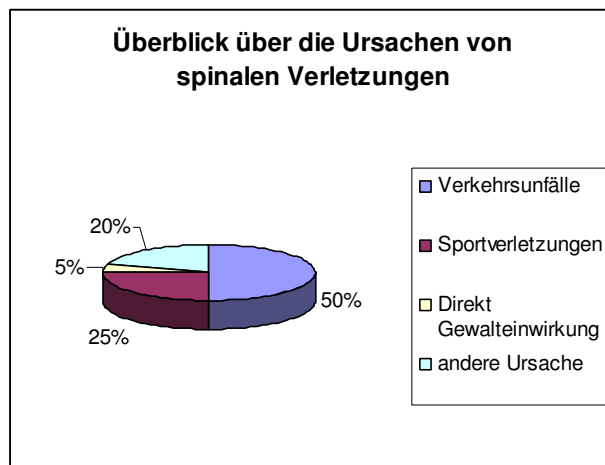


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Ursachen von Wirbelsäulenverletzungen (Anlehnung an Kluba et al, „Taschenlehrbuch Unfallchirurgie“, 2005)

Eine besondere Frakturform der menschlichen Wirbelsäule ist die Spontanfraktur. Sie ist meist durch Osteoporose bedingt und tritt sehr häufig in der Altersgruppe ab 60 Jahren auf. Hier beträgt die Inzidenz für Frauen ca. 10% und für Männer ca. 5%. Besonders betroffen sind die BWS und die obere LWS. Diese Frakturen entstehen durch Gewalteinwirkung oder auch ohne äußere Faktoren. Radiologisch tritt vor allem das Phänomen der Keilwirbelbildung bei der osteoporotischen Fraktur auf. Hierbei zeigt sich äußerlich eine zunehmende Kyphosierung („Buckel“). Die Behandlung kann bei ausreichender Stabilität konservativ unter Einsatz eines Korsetts erfolgen. Bei drohender Instabilität muss jedoch eine operative Stabilisierung erfolgen. Nach Grohs et al (2004) weisen auch minimal invasive Verfahren wie Ballonkyphoplastie gute Resultate bei der Behandlung und Symptombekämpfung auf.

Etwa 20% der schweren Wirbelverletzungen betrifft die HWS; der Rest verteilt sich auf die BWS und LWS. Der thorakolumbale Übergang (T 12-L 1) ist dabei am häufigsten betroffen. Die Stabilität der Wirbelsäule wird durch das Zusammenspiel von Druck- und Zugbelastungen geprägt, welche auf die ventralen Anteile (Wirbelkörper und Bandscheiben) und dorsalen Strukturen (Wirbelgelenke) wirken (Lippert, 2000).

Eine wichtige Einteilung für Verletzungsmuster bei Frakturen der Wirbelsäule für die untere HWS, BWS und LWS ist die Klassifikation nach Magerl und Harms von 1994. Diese Klassifikation unterscheidet Typ A, B und C Verletzungen, welche nochmals in Untergruppen

unterteilt werden. Typ A Verletzungen sind kompressionsbedingt durch axiale Belastung. Bei Typ B Mustern verursachen Distractionen ausgelöst durch Hyperreflexion oder Hyperextension den osseären Schaden. Die Typ C Verletzungen ergeben sich aus einer Kombination der Typen A und B mit einer rotatorischen Komponente.

Der klinische Befund zeigt sich meist unmittelbar nach der Verletzung durch Schmerzen (Ruhe- sowie Bewegungsschmerz) im betroffenen Abschnitt. Bei Kompression des Rückenmarks können auch Lähmungserscheinungen der Extremitäten in Form von radikulären Ausfällen bis hin zur kompletten Querschnittssymptomatik auftreten. Für die optimale Diagnostik steht eine moderne Bildgebung mit CT und MRT zur Verfügung. Stabile Frakturen ohne neurologische Ausfälle können mit Analgetika als auch funktionell über eine Stärkung der Muskulatur durch Rückenschulung behandelt werden. Eine weitere Methode ist die Anwendung von Stützkorsetts mit regelmäßiger Nachbeobachtung des klinischen Verlaufs. Instabile Frakturen sowie neurologische Befunde bedürfen einer operativen Therapie durch eine meist ventrale und dorsale Spondylodese, welche hierbei die Therapie der Wahl ist, um eine Abknickung der Stützachse zu vermeiden. Nach Illgner et al (1989) zeigen die heute verwendeten standardisierten Verfahren gute Ergebnisse im Outcome der meisten Patienten.

### **1.2.2. Degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule**

Degenerative Erkrankungen gehen direkt oder indirekt von den Bandscheibenabschnitten aus. Durch Bandscheibendegenerationen hervorgerufene Krankheitsbilder werden als Wirbelsäulensyndrome bezeichnet. Diese Syndrome machen 20% der krankheitsbedingten Arbeitsausfälle und fast 50% der gestellten Rentenanträge aus. Je nach Lokalisation unterscheidet man Zervikal-, Thorakal- und Lumbalsyndrome.

Alle mit den Bandscheibendegenerationen zusammenhängenden biomechanischen und pathologischen Veränderungen bezeichnet man als Diskopathie, die durch Quelldruckverlust und Rissbildungen im Zwischenwirbelfach in Erscheinung treten können. Degenerative Spondylose und Osteochondrose sind knöcherne Veränderungen der angrenzenden Wirbelanteile; sie stellen reaktiv das radiologische Korrelat der Bandscheibenlockerung dar (Kluba et al, 2005).



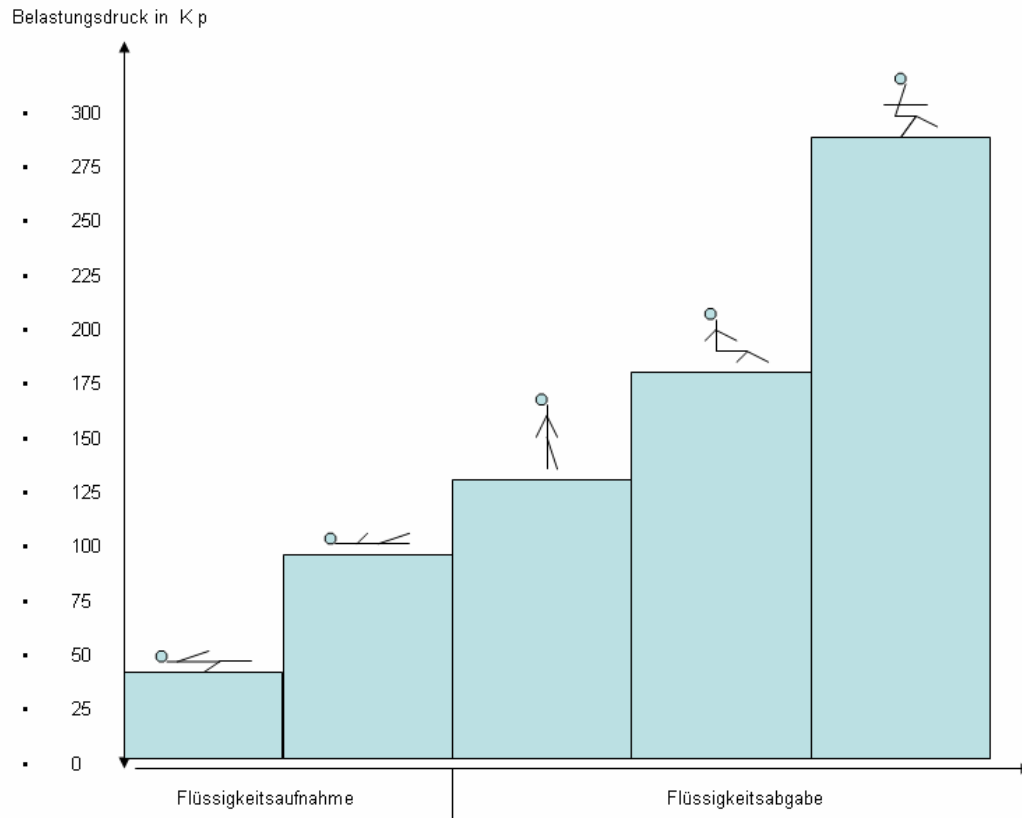


Abb. 2: Schematische Darstellung der Kraftverhältnisse an einer Bandscheibe (Anlehnung an Lippert, „Lehrbuch Anatomie“, 2000)

Im Rahmen der Degeneration der Bandscheiben kommt es zu intradiskalen Massenverschiebungen mit Sequesterbildung. Therapeutisch entscheidend dabei ist, ob es sich um eine Protrusion (Vorwölbung des erhaltenen Anulus fibrosus) oder um einen Prolaps (Perforation der äußeren Bandscheibenbegrenzung) handelt, welche beide den Spinalkanal mit Nervenwurzeln einengen können. Die Symptome können bei degenerativen Wirbelerkrankungen vielfältig sein. Sie reichen von Schmerzen, Parästhesien und neurologische Auffälligkeiten mit Reflexdifferenzen bis zu Muskelatrophien. Therapeutisch am Anfang steht die konservative Behandlungsmethode mit Analgetika zur Schmerzprophylaxe, KG und Physiotherapie sowie lokale Injektionsbehandlungen oder intradiskale Therapie wie Chemonukleolyse. In der oben aufgeführten Abb. 2 werden die Flüssigkeitsverteilung und der Stoffwechsel an einer Bandscheibe in unterschiedlichen Körperhaltungen und den daraus resultierenden Kräften dargestellt. Daraus ergibt sich eine Konsequenz für die konservative Behandlung eines Diskusprolaps. Die operative Therapie kommt nur bei schwerwiegenden, konservativ nicht beherrschbaren Symptomen in Frage. Nach Abraham et al (1989) ist die Spondylodese eine Option. Aber aufgrund möglicher Komplikationen nach Briem et al (2003) sollte die Indikation zurückhaltend gestellt werden.

Jedoch konnte bei Martin et al (2007) in einem Studienüberblick von 1966 bis 2005 ein Vorteil der Spondylodese bei degenerativen Erkrankungen gegenüber anderen Verfahren aufgezeigt werden.

### **1.3. Knochenersatzmaterialien**

#### **1.3.1. Allgemeine Grundlagen**

Die Auffüllung von Knochendefekten stellt noch immer ein großes Problem in der Fraktur- und Wirbelsäulenchirurgie dar (Linhart et al, 2001). Bei ca. 15% der Operationen am Skelettsystem wird Knochenersatz in Form von ossärer Spongiosa notwendig. Indikationen dafür sind Mehrfragmentbrüche (wie Trümmer- und Berstungsfrakturen), posttraumatische Erscheinungen (wie Pseudoarthrosebildung in der Wiederherstellungschirurgie) sowie Erkrankungen, die durch Substanzverlust gekennzeichnet sind. Weitere wichtige Aufgabenbereiche der Wirbelsäulenchirurgie sind die Korrektur von Fehlstellungen, das Beheben Tumor bedingter Defekte und die Endoprothetik. Neben dem verwendeten Knochenersatzmaterial spielt bei den Integrations- und Einheilungsprozessen das Knochenlager eine wichtige Rolle.

**Es werden nach E. Lexer (1867-1937) drei verschiedene Arten unterschieden:**

- 1. ersatzstarkes Lager**
- 2. ersatzschwaches Lager**
- 3. ersatzunfähiges Lager**

Eine gute Gewebevaskularisation charakterisiert das ersatzstarke Lager (1.), während das ersatzunfähige Lager (3.) dagegen avital oder deutlich minder perfundiert ist. Das ersatzschwache Lager (2.) stellt sich aufgrund instabiler umgebender Verhältnisse trotz guter Vaskularisation dar. Meist zeigt sich noch zusätzlich eine Instabilität, die die Lagerqualitäten darüber hinaus negativ beeinflusst. Bei relativ ungünstigen biologischen und mechanischen Verhältnissen sollten vor Implantation des Knochenmaterials vorbereitende chirurgische Maßnahmen ergriffen werden. Dazu zählen Knochen- und Weichteildebridement, Osteosynthesen und Strukturrekonstruktionen. Es gibt eine Vielzahl verschiedener Publikationen zum Thema Knochenersatz. Hierbei handelt es sich um klinische Studien und

tierexperimentelle Untersuchungen. Deren Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert. Ein spezielles Material ist der xenogene Knochenersatz, der in den 60er Jahren aufkam. Erst wurde er positiv bewertet, doch später zeigten Studien an Tieren die Problematik der Durchbauung mit mangelndem klinischem Erfolg. Spätere Versuche der Nutzung dieses Materials in der Klinik werden in dieser Arbeit noch näher erläutert.

**Eigenschaften für einen „idealen“ Knochenersatz sind:**

- **keine immunologischen Abstoßungsreaktionen**
- **keine mutagenen Eigenschaften**
- **hohe biologische Potenz**
- **guter knöcherner Einbau: osteoinduktiv, osteogenetisch, osteokonduktiv**
- **ausreichende Verfügbarkeit**
- **Einfachheit der Bearbeitung**
- **Erfordernisse an die Festigkeit**

Bis jetzt erfüllt kein Knochenersatz diese Bedingungen. Aber aufgrund der Nachfrage und des Bedarfs in der rekonstruktiven Chirurgie, aber auch um bessere Ergebnisse für die Zukunft zu erzielen, sollte auf diesem Gebiet nicht nur weiter geforscht, sondern auch neue Wege gegangen werden. Das seit Jahren meist verwendete Material ist der homologe Ersatz mit humaner Beckenkammspongiosa. Die klinischen Ergebnisse zeigen eine gute knöcherne Durchbauungsrate ohne für den Patienten negative Auswirkungen. Nachteile ergeben sich aus der begrenzten Verfügbarkeit des Materials und den Belastungen für den Patienten durch die Materialentnahme in Form von Schmerzen sowie mögliche Komplikationen durch Wundheilungsstörungen.

**1.3.2. Allogenes Transplantat**

Ein "allogenes" Gewebe ist ein Gewebe der gleichen Spezies (in diesem Fall des Menschen), nicht jedoch des gleichen Individuums. Die Indikation für ein allogenes Transplantat besteht in der Deckung größerer Knochendefekte aber auch für die Situation, in der ein Zweiteingriff zur „autologen“ Knochenentnahme nicht vertretbar ist (wie bei Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand oder Polytrauma). Resezierte Hüftköpfe aus der Endoprothesenchirurgie sowie Organspender liefern dabei das notwendige Material. Auch besitzt der allogene

Knochen dasselbe osteoinduktive Potential wie der autologe. Blutgefäße können entlang ossärer Strukturen hineinwachsen. Dabei gelangen unspezifische Mesenchymzellen ins Transplantat, die sich zu Osteoid produzierenden Osteoblasten differenzieren. Weiterhin findet man bei diesem integrierenden Prozess auch zahlreiche Wachstumsfaktoren wie die BMP's.

Trotz der Vorteile der allogenen Knochentransplantation besteht die Gefahr der Fremdreaktion aufgrund der mit übertragenen Zellkomponenten, die immunologische Prozesse im Organismus auslösen können. Außerdem können infektiöse Erkrankungen wie HIV bei dieser Transplantationsmethode mit übertragen werden. (Risiko einer HIV-Übertragung bei Transplantation 1:1 Mio.). Um die absolute Keimfreiheit - eines der Ziele der Allograftverwendung - zu gewährleisten, bedarf es einer weiteren Aufbereitung des Materials. Es existieren hierfür verschiedenen Methoden wie z.B. das patentierte Tutoplastverfahren der Firma Tutogen, welches im weiteren Verlauf noch näher erläutert wird. Verschiedene Desinfektions- und Sterilisationsverfahren stehen hierfür zur Verfügung. Jedoch bedingt die Behandlung des Materials eine Veränderung der osteoinduktiven Eigenschaften, wodurch die Osteoblastenfunktion im Heilungsprozess eingeschränkt ist. Die Ausbildung von Pseudoarthrosen bei Spondylodese im Vergleich autologer vs. allogener Spongiosa zeigte nach einer Studie von Wimmer et al (1999) keinen signifikanten Unterschied. In Deutschland sind allogene Gewebe Arzneimittel und unterliegen speziellen Richtlinien, mit denen Lagerung in so genannten Knochenbanken, die Spenderauswahl sowie die Verwendung kontrolliert werden. Ein weiterer Nachteil der allogenen Knochentransplantation ist die eingeschränkte Verfügbarkeit bei hohen biomechanischen Anforderungen.

### **1.3.3. Autologes Transplantat**

Das autologe Transplantat ist wohl das am häufigsten verwendete Knochenersatzmaterial zur Auffüllung von ossären Defekten. Das bedeutet, dass körpereigenes Gewebe entnommen und in die entsprechende Bedarfsregion eingebracht wird. Die klinischen Erfahrungen zeigen ein sehr gutes Einwachsungsverhalten mit dem Nachbargewebe bereits innerhalb der ersten sechs bis 12 Monate nach Implantation. Zurzeit werden in der BRD jährlich 71000 autologe Knochentransplantationen durchgeführt und die Tendenz ist steigend (Mutschler et al, 2007). Somit nimmt auch die klinische Erfahrung im Umgang mit diesem Material sowie mit dessen Gewinnung zu.

Da die verfügbare Materialmenge nicht unbegrenzt und ihr Bedarf so enorm hoch ist, wird auch an anderen Ersatzstoffen geforscht. Neben diesen quantitativen Gründen stellen auch Indikationen wie z.B. bei Polytrauma und Osteoporose Grenzfälle dar, bei denen die autologe Implantation von Nachteil ist.

**Wichtige Entnahmebereiche bei der autologen Knochentransplantation sind:**

- **Beckenkamm (Spongiosa, kortikospongiöser Span, mikrovaskuläres Transplantat)**
- **Tibiakopf (Spongiosa, kortikospongiöser Span)**
- **Fibula**
- **Rippen**
- **Trochanter major usw.**

Die Wahl der Entnahmeorte richtet sich nach der Aufgabe des Transplantates, der Menge und den speziellen funktionellen Belastungen.

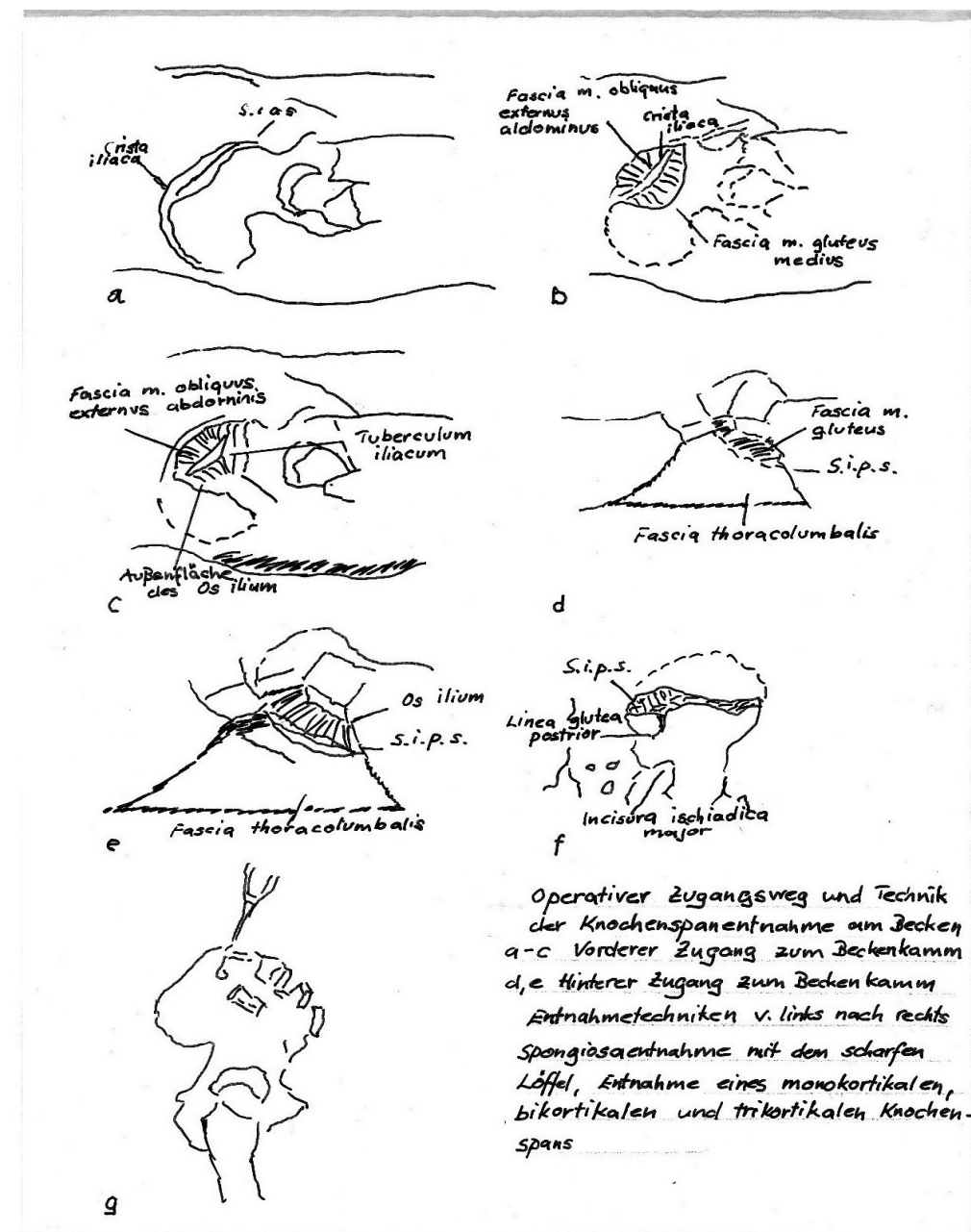


Abb. 3: Technik der Knochenentnahme am Beckenkamm

Die Beckenkammmentnahme stellt ein sehr häufig angewandtes Verfahren dar, vor allem in der Wirbelsäulenchirurgie zur Fusion von Wirbelkörpern bei den unterschiedlichsten Indikationen. Während bi- und trikorticale Knochenspäne als Strukturtransplantate eine hohe Formstabilität und Festigkeit aufweisen, besitzt Spongiosa den Vorteil der besseren Modellierbarkeit und Anpassung an Knochendefekte in komplexer Geometrie. Besonders im Bereich der Wirbelsäule werden besondere Anforderungen an das Knochenmaterial gestellt. Die Technik der Knochenentnahme am Becken wird in der oben aufgeführten Abb. 3 dargestellt. Dieses Bild stellt die zwei wesentlichen Zugangswege, den dorsalen als auch den

ventralen, dar. Komplikationen der autologen Knochenentnahme sind Schmerzen, Infektionen und postoperative Wundheilungsstörungen. Goulet et al (1997) berichtet aus einer vergleichenden Studie verschiedener Zentren, dass bei allen untersuchten Patienten persistierende Schmerzen an Entnahmestellen in 37,3% der Fälle nach drei Monaten und in 18,7% der Fälle nach zwei Jahren auftraten. Weitere Komplikationen sind operativ bedingte Störungen der sensiblen Nervenäste bei Entnahme sowie Serom- oder Hämatombildung. Eine Studie von Pitzen et al gibt sogar eine Häufigkeit von 67% an. Eine weitere Arbeit von Jager et al (2005) lieferte zwei verschiedene Ergebnisse durch den Vergleich aller bisher gelaufenen Studien zu diesem Thema. Die erste Feststellung besagt, dass die hintere Entnahmetechnik einen Morbiditätsvorteil im Vergleich zur vorderen bringt. Postoperative Schmerzen als auch lokale Komplikationen sind dabei mit eingeschlossen. Die zweite Feststellung dieser Arbeit bezieht sich auf die Augmentation eines Knochenmaterials mit einem Biomaterial. Diese würde zu einer Senkung des Entnahmevolumens führen als auch die ossäre Integration positiv beeinflussen. Trotz allem stellt das autologe Knochenimplantat einen „Goldstandard“ in der Therapie von Knochendefekten dar. Wesentliche Vorteile sind hierbei die Zellbiologie, die Biochemie und die Erfahrung mit den entsprechenden Transplantaten.

Die mit übertragenen pluripotenten Vorläuferzellen und Osteoblasten des körpereigenen Gewebes besitzen die Fähigkeit, eigenständig Knochen zu bilden, was als Osteogenese bezeichnet wird. Die beste osteogene Potenz besitzen spongiöse, kortikospongiöse sowie mikrovaskuläre Transplantate. Contzen et al (1988) beschrieb das mindestens zwei Jahre andauernde Einwachsen von Eigenspänen in Diaphysendefekten mit dem für diesen Zeitraum verbleibenden Osteosynthesematerial. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist dabei die fehlende Antigenität durch Verwendung von Eigengewebe.

#### **1.3.4. Alloplastisches Implantat**

Eine synthetische hergestellte Variante von Knochenmaterial, die dem körpereigenen Gewebe ähnelt, bezeichnet man als alloplastisch. Ihr Stellenwert ist darauf zurückzuführen, dass man einen operativen Zweiteingriff wie beim autologen Implantat vermeidet und eine immunologische Abstoßungsreaktion nicht stattfindet. Der Einbau erfolgt fast nur osteokonduktiv. Häufig verwendet man auch eine Kombination mit autologem Transplantat, um so eine Teilosteogenität wieder herzustellen.

Material	Vorteile	Nachteile	Anwendungen
<b>Keramik:</b>  Carbon Aluminiumoxid Hydroxyl-Apatit	inert,bioaktiv, fragil,schwer komprimierbar	spröde, nicht elastisch, fragil	Dental-, Gelenkprothesen  Knochenimplantate
<b>Komposite:</b>  Carbon/Carbon Metall/PMMA Hydroxyl-Apatit	Elastizität, Stabilität	schwierige Herstellung, hohe Kosten	  Herzklappen Gelenkprothesen Knochenimplantate

Abb. 4: Überblick über alloplastische Materialien (Anlehnung an TÜV Produkt Service Süd)

Nach Buchholz et al (1989) konnte kein biomechanischer Unterschied in der Belastbarkeit zwischen autologen und alloplastischen Implantaten bei der Defektausfüllung im Bereich des Tibiaplateaus bei Frakturen festgestellt werden. Als Nachteile des Verfahrens gelten die Sprödigkeit des Materials aufgrund der Spannungsverhältnisse durch die kristalline Struktur sowie eine mögliche Veränderung der Spannungsverhältnisse im umgebenden Gewebe durch die hohe Steifigkeit der eingebrachten Implantate. Einen kleinen Überblick über die bisherige medizinische Nutzung von alloplastischen Ersatzstoffen stellt die Abb. 4 dar. Diese zeigt eine grobe Unterteilung dieser Materialien in Keramiken und Komposites mit deren Vor- und Nachteilen sowie bisherige Anwendungsgebiete.

### 1.3.5. Xenogenes Transplantat

Transplantate von Individuen anderer Spezies werden als xenogen bezeichnet. Die Verwendung ist aufgrund der gleich beschaffenen extrazellulären Matrix (Mineral-Kollagen-Masse) möglich. Unterschiede bestehen im Volumen und der Biomechanik der einzelnen Körperpartien. Durch spezielle Verfahren der Reinigung (z.B. Tutoplast-Verfahren bei



boviner Spongiosa) werden sämtliche zelluläre Bestandteile entfernt, um die Antigenität und die Übertragung von Infektionen auf einen Bruchteil zu minimieren. Daher besitzt der xenogene Knochen nur osteokonduktiven Charakter.

#### **Bedingungen für die Verwendung als Gewebe-Donor:**

- **hohe Verfügbarkeit**
- **kontrollierte Haltung**
- **ähnliches Volumen und Biomechanik**
- **Kenntnis über artspezifische Infektionen und deren Behandlung**

Das Rind bietet sich hierbei als Donor an, da es nach dem Schwein das am häufigsten verwendete Nutztier ist und auch die Krankheiten des Rindes sehr gut erforscht sind. Die lückenlose Dokumentation über die Herkunft und regelmäßige Untersuchungen aufgrund der BSE-Problematik sind dabei unerlässlich. Bei der Verwendung von einem Gramm wird eine Infektion für einen aus  $10^{18}$  Personen erwartet. Durch die erhöhte Bruchkraft von Femur- und Humeruskopf beim Rind, die durch das erhöhte Körpergewicht und die große Distanz der Donorstellen zu den Wachstumslinien bedingt ist, wird die Verwendung von Blöcken und Dübeln gewährleistet. In früheren Studien konnte nachgewiesen werden, dass im Gegensatz zu autologer Spongiosa keine Höhenminderung im Implantationsgebiet feststellbar war. Torricelli et al (1989) wiesen bei 36 Ratten mit xenogener, demineralisierter Knochenmatrix eine signifikant schnellere Heilung im Vergleich zu Leerlochbohrungen nach sechs Wochen nach. Weiterhin konnte an Kaninchen festgestellt werden, dass xenogene, lösungsmittelkonservierte und allogene, konservierte Transplantate ähnliche Ergebnisse beim Reparationsvorgang aufweisen. Xenogene Ersatzstoffe wie „Bio Oss“ befinden sich bereits in der Anwendung und stehen als Alternative zu den üblichen Verfahren zur Verfügung. Bereiter et al (1991) wiesen in einer Pilotstudie mit dem bovinen Apatit „Bio Oss“ in 30 Fällen eine reizlose Integration nach, während bei zwei Patienten Infektionen im Verlauf auftraten. Ebenfalls positive Resultate zeigten sich bei Schlickewei et al (1991). Insgesamt weisen xenogene Knochen eine gute Verträglichkeit, fehlende Antigenität und eine osteokonduktive Fähigkeit auf. Zahlreiche Untersuchungen in den letzten Jahre u.a. von Weber et al (2000) haben dieses weiter bestätigt.

## **1.4. Spondylodese**

### **1.4.1. Metallimplantate**

Die Entwicklung von Stabilisierungssystemen im Bereich der Wirbelsäulenchirurgie hat in den letzten 50 Jahren deutliche Fortschritte gemacht. Ursprünglich zur Therapie der Skoliose, für eine lotgerechte Wiederherstellung der Körperachse gedacht, haben diese Systeme auch in anderen Bereichen der Wirbelkörperfusion ihre Anwendung gefunden wie bei Frakturen oder degenerativen Erkrankungen der Wirbelsäule. Beispiele für diese Entwicklungen sind das Moss-Miami- und das ISOLA-Instrumentensystem. Diese Konstrukte sind meist Stabsysteme, die mit Schrauben und verschiedenen Cross-Links fixiert werden, um die Stabilität und die Korrektur der Achse zu gewährleisten. Das am weitesten verbreitete System in der Wirbelsäulenchirurgie ist die Pedikelschraubeninstrumentation. Sie erlaubt die Manipulation aller drei Säulen der Wirbelsäule vom dorsalen Zugangsweg, vor allem im Bereich der BWS und LWS. Wichtig dabei ist eine exakte Positionierung der Pedikelschrauben im Wirbelkörper mit einer Eindringtiefe von annähernd 80%. Ein besonderer Abschnitt der Wirbelsäule ist die HWS. Aufgrund der geringen räumlichen Ausdehnung und der anatomischen Anforderungen an die Belastung der HWS-Segmente müssen sich die operativen Methoden entsprechend anpassen. Bei Illgner et al (1989) wurde die Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen der zervikalen Wirbelkörper untersucht (wie bei rheumatoider Arthritis oder Frakturen verschiedenster Ätiologie). In dieser Untersuchung stellte man fest, dass standardisierte Operationsmethoden in der Wirbelkörperfusion das Risiko von Pseudoarthrosen und neurologischen Komplikationen minimieren. Nach Panjabi et al (1999) müssen die Systeme zur Stabilisierung biomechanisch den Gegebenheiten angepasst sein, um eine optimale Fixation zu gewährleisten. Auch gibt es zahlreiche biomechanische Studien u.a. von Kwon et al (2007), die die beiden Methoden der ventralen und dorsalen Fusion im Bereich der HWS vergleichen. Die letzt genannte Studie untersuchte die beiden Möglichkeiten der Behandlung bei Verletzungen der zervikalen Facettengelenke in 24 Fällen. Unterschiedliche radiologische und klinische Merkmale dienten dabei als Methode. Es konnten dabei keine wesentlichen Unterschiede im Outcome und in den postoperativen Komplikationen festgestellt werden. Im Bereich der thorakalen und lumbalen Wirbelsäule ist die dorsale Stabilisierung primär Methode der Wahl.

In der Abb. 5 wird skizzenhaft ein Fixateur interne Modell bei optimaler Lage der Pedikelschrauben dargestellt.

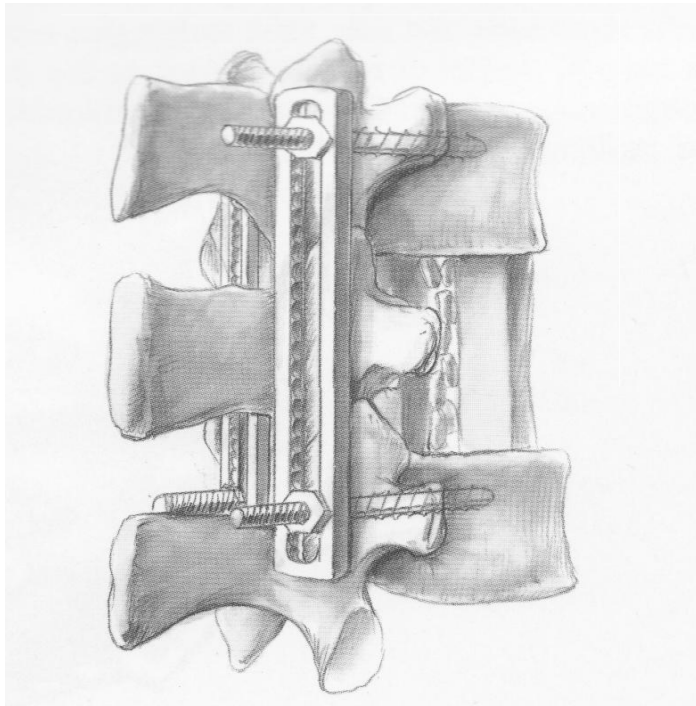


Abb. 5: Schema eines Fixateurs interne (Bildverzeichnis: KH Rudolf Elle, Eisenberg)

Diese Methode kann um mehr Stabilität zu erreichen zusätzlich mit der ventralen Fixierung kombiniert werden. Hierfür gibt es weitere verschiedene Instrumentierungen wie Stab-/Platten- und Schraubensysteme sowie Titankörbchen; verwendet werden auch Knochenersatzstoffe. Die häufigste Technik dabei ist die Entnahme körpereigener Spongiosa - meist vom Beckenkamm des Patienten. Die Indikationen zur ventralen Wirbelkörperfusion sind gegeben bei signifikanten Abweichungen der Winkel größer 20° Grad, instabilen Berstungsbrüchen sowie weiterer radiologischer Kriterien der Instabilität für das betroffene Wirbelsegment. Zusätzlich spielen dabei Alter sowie bestehende Begleiterkrankungen der Patienten eine Rolle.

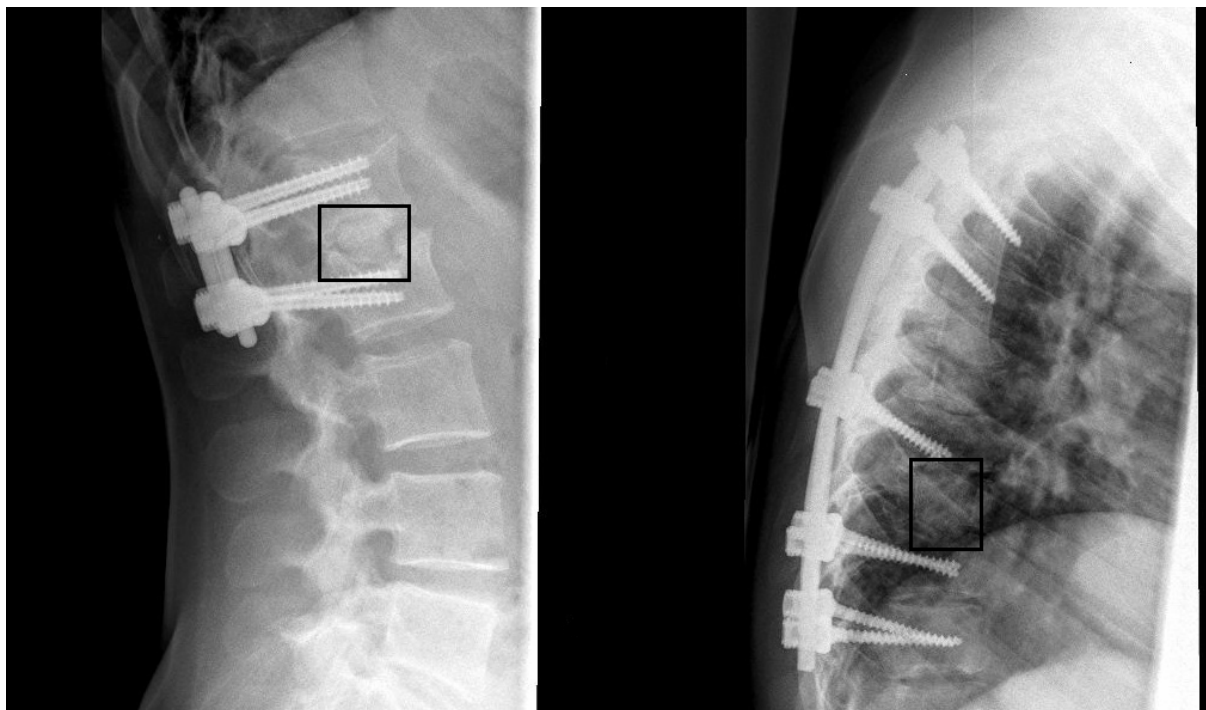


Abb. 6: Zwei Beispiele für dorsale/ventrale Stabilisierung in LWS bzw. BWS mittels Fixateur interne und Einsatz eines Knochenersatzmaterials zur Wirbelkörperfusion (Quelle: FSU Klinikum Jena)

Abraham et al (1998) untersuchten in den USA über einen Zeitraum von 10 Jahren die Indikationen zur thorakalen und lumbalen Fusion sowie die Zunahme der operativen Eingriffe. Dabei wurde festgestellt, dass eine Verdopplung der Zahl an Operationen statt fand. Die Abb. 6 zeigt zwei verschiedene Röntgendarstellungen von Wirbelsäulen mit Implantaten zur dorsalen Stabilisierung durch einen Fixateur interne und zur ventralen Stabilisierung durch Knochenersatz.

#### **1.4.2. Knochen und Knochenersatzstoffe**

Der Einsatz von Knochen und Knochenersatzstoffen in der Wirbelsäulenchirurgie findet hauptsächlich in der ventralen Stabilisierung seine Anwendung. Das Primärziel dabei ist der knöcherne Einbau mit dem umgebenden Gewebe. Die autologe Beckenkammpongiosa ist der „Goldstandard“, wenn es um die Verwendung von körpereigenen Knochen geht. Der entscheidende Vorteil ergibt sich aus der Verfügbarkeit des Materials. Nachteile wie Infektion und postoperative, lokale Schmerzen an der Entnahmestelle werden dabei zu Gunsten der ossären Integration in Kauf genommen. Das Verhalten des Implantats wurde bereits in einigen klinischen Studien erforscht. Schultheiss et al (2005) untersuchten im Vergleich das Einbauverhalten von autologer Beckenkammpongiosa und xenogenem Knochenersatz; Jager

et al (2005) Techniken der Knochenspanentnahme sowie deren Probleme. Neuentwicklungen wie die Verwendung von Ersatzstoffen anderer Spezies oder die Entwicklung einer künstlichen Knochenmatrix sind noch Gegenstand der Forschung. Jensen et al (1996) untersuchte bovine Spongiosa als xenogenes Knochenmaterial am Tiermodell des Hasen. Durch spezielle Methoden der Analyse zeigte sich ein optimal biologisches Einbauverhalten. Bei Pal et al (1997) wurden verschiedene Calcium-Hydroxyl-Apatite in Form von Composites als Substituenten verwendet und deren Integration untersucht. Dabei wurden diese Stoffe bei 24 Neuseeland-Hasen in Bohrlöcher der Tibia implantiert. In festgelegten Intervallen wurden diese Tiere getötet und histologische Proben aus dem Knochen entnommen. Das Ergebnis zeigte ein gutes Einbauverhalten.

#### **1.4.3. Minimal invasive Verfahren**

Im Zuge der rasanten Entwicklung in der Wirbelsäulenchirurgie kommen immer neue Verfahren und Techniken auf wie z.B. die minimal invasive Intervention, die auf der offenen Operation aufbaut. Bereits ein Verfahren wie die Kyphoplastie findet Anwendung bei Wirbelkörperfrakturen meist osteoporotischer Genese, bei denen Schrauben und andere Metallimplantate von Nachteil sind. Minimal invasive Techniken bei der Wirbelkörperfusion sind schon in der Erprobung wie bei Briem et al (2004) oder Eck et al (2007). Diese Studien untersuchten das Verfahren bei der ventralen, lumbalen Fusion mit unterschiedlichen Ergebnissen. Ein Problem stellt - im Gegensatz zur offenen Chirurgie - die fehlende Übersicht beim Zugangsweg dar, was mit Komplikationen wie Verletzung von wichtigen anatomischen Strukturen einhergehen kann. Steffen et al (2000) analysierte minimal invasive Verfahren mit Verwendung autologer Spongiosa zur Wirbelfusion, die eine Alternative zur normalen Beckenkammspanentnahme darstellen sollen. Diese Verfahren sind weiterhin Gegenstand der Forschung, besonders am Tiermodell. Auf lange Sicht können minimal, invasive Verfahren bei gestellter Indikation eine Konkurrenz für offene chirurgische Operationen werden.

## **2. Fragestellung**

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Beobachtung und Überprüfung

1. des klinischen Verlaufes der Patienten nach Implantation
2. des knöchernen Ein- und Umbau sowie Nachweis der Vitalisierung ( nach radiologische Kriterien)
3. der operativen Winkelkorrektur und des Korrekturverlustes im postoperativen Verlauf

von xenogener, boviner Spongiosa als Implantat in der Wirbelsäulenchirurgie.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Studiendesign**

##### **3.1.1. Patientenkollektiv**

Die Implantation der bovinen prozessierten Spongiosa „SpineLine“ bei Wirbelsäulenerkrankungen erfolgte bei 55 Patienten in den Jahren 2003 bis 2005 in der Klinik für Neurochirurgie der FSU Jena. Bei speziellen Fragestellungen wie Osteoporose und schwierigen intraoperativen Verhältnissen, bei denen sich die Implantation von Titanspreizkörpern oder Beckenkammanlagerung nicht anbot, fand diese bovine Spongiosa ihre Anwendung. Die Altersspanne der Patienten lag zwischen 18 und 85 Jahren und das Durchschnittsalter bei 51,3 Jahren. Die Geschlechtsverteilung zeigte ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis. Die operative Anwendung in den unterschiedlichen Wirbelbereichen hing von der Indikation und der Ätiologie der Erkrankung ab. Jedoch bestanden aufgrund fehlender Erfahrung keine einheitlichen Kriterien zur Anwendung. Die untere Abb. 7 zeigt eine numerische Verteilung der 55 Fälle anhand der Indikation.

<b>Ätiologie</b>	<b>Patientenzahl</b>
Trauma	38
Degenerativ	7
Zervikale Myelopathie	2
Osteoporotische Fraktur	3
Tumorbedingte Fraktur	2
Spondylodiszitis	1
Rheumatoide Arthritis	2

Abb. 7: Unterschiedliche Indikationen der 55 Patienten mit „SpineLine“-Implantaten

Die Implantation von „SpineLine“ erfolgte bei 43 Patienten durch ventrale und bei 12 Patienten durch dorsale Spondylodese. In 38 Fällen fand sie ihre Anwendung als Wirbelkörperersatz und bei 14 Patienten zur Wirbelkörperfusion. In drei Fällen wurde „SpineLine“ als Material zur dorsolateralen Anlagerung, in zwei Fällen im Bereich der HWS und in zwei Fällen in der BWS, genutzt.



Abb. 8: CT-Bild mit „Spinline“ (dorsale Anlagerung) und Fixateur interne (Quelle: FSU Klinikum Jena)

Alle Patienten wurden über die Verwendung der bovinen Spongiosa in Bezug auf Komplikationen wie Verträglichkeit und Infektionen aufgeklärt. Dabei wurde speziell die BSE-Problematik berücksichtigt. Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine monozentrische Verlaufsbeobachtung.

Die Nachuntersuchungen in Form von CT, MRT und konventionellen Röntgenaufnahmen wurden in den meisten Fällen von der internen Klinik für Radiologie der Uniklinik Jena vorgenommen. Die obere Abb. 8 zeigt das CT-Beispiel einer 67-jährigen Patientin, die eine traumatische BWK 12-Fraktur erlitt. Im Rahmen der operativen Therapie wurde „Spinline“ in Kombination mit einem Fixateur interne zur dorsalen Stabilisierung verwendet. Dieser Fall stellt ein Beispiel für das Patientenkontinuum dieser Arbeit dar.

Der klinische Verlauf wurde bei allen Patienten durch ambulante Untersuchungen über einen Zeitraum von zwei Jahren dokumentiert und nachkontrolliert. Erfasst wurde dabei die Schmerzsymptomatik, die eventuell vorhandenen sensomotorischen Defizite im Verlauf sowie die Rehabilitation und Wiedereingliederung ins Alltags- und Berufsleben.



### **3.1.2. Bovine prozessierte Spongiosa „Spinline“**

„Spinline“ ist eine aufbereitete Spongiosa bovinen Ursprungs der Firma Tutogen Medical GmbH. Sie stammt von Hüftköpfen und langen Röhrenknochen ausgewachsener Rinder, die einer veterinärmedizinischen Kontrolle unterzogen wurden, um eine mögliche Übertragung von Keimen zu minimieren.



Abb. 9: "Spinline"-Implantat (Produktinfo, Fa. Tutogen, Maßstab 1:4)

Die verwendete bovine Spongiosa wurde erstmalig in der Klinik für Neurochirurgie Jena 2003 eingeführt; als eine Alternative zum autologen Knochenersatz bei operativen Behandlungen von Wirbelkörpererkrankungen unterschiedlicher Genese. Ein Beispiel für ein solches „Spinline“-Implantat zeigt die obere Abb. 9.

Im Vergleich zur humanen Spongiosa ergeben sich Unterschiede in Bezug auf Knochenmasse und Trabekelstruktur, was in der unterschiedlichen Anatomie begründet liegt. Sehr ähnlich jedoch ist der ossäre Grundaufbau mit der Lamellenstruktur und dem organischen Kollagen sowie dem anorganischen Hydroxyl-Apatit. Aus mangelnder Erfahrung mit xenogenem Knochenersatz wurde zur Verlaufskontrolle eine exakte radiologische Dokumentation der Patienten angestrebt, um einem Implantatversagen vorzubeugen. Die bovine Spongiosa ist in der Anwendung sehr einfach. Sie wird von der Herstellerfirma steril verpackt und in Blöcken unterschiedlicher Abmessung angeboten. Hiermit können auch größere Defekte im Knochen aufgefüllt werden, was ein wesentlicher Vorteil gegenüber der meist verwendeten körpereigenen Beckenkammspongiosa ist. Sie wird hauptsächlich bei der Behandlung mehrsegmentaler Wirbelkörperfrakturen mit eingeschränkten intraoperativen Verhältnissen sowie bei bereits vorgeschädigten Knochen mit osteoporotischen Veränderungen eingesetzt.

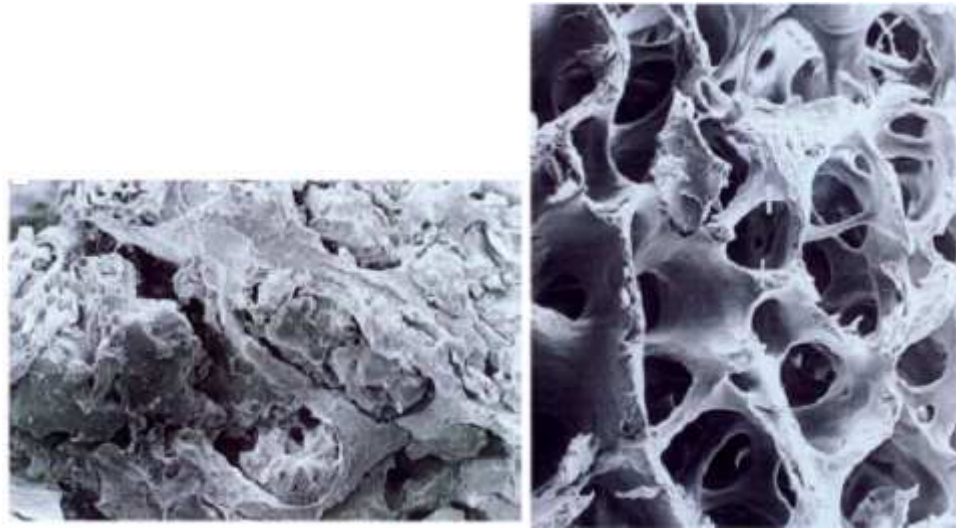


Abb. 10: Elektronenmikroskop. Bild der bovinen Spongiosa vor und nach Prozessierung („Tutoplast Spongiosa bovin, Das Tutoplast-Verfahren“, Tutogen Medical GmbH, 1998)

Doch vor dem klinischen Einsatz der „Spinline“ erfolgt deren Prozessierung, womit ein patentiertes Konservierungsverfahren gemeint ist. Dieses läuft über mehrere Etappen nach der geeigneten Spenderauswahl mit serologischer Testung ab. Es werden dabei osmotische Bäder sowie Laugen- und Oxidierungsbehandlungen durchgeführt, um die Kontamination mit pathologischen Keimen als auch infektiösen Proteinen vollkommen auszuschließen. Zusätzlich wird eine abschließende Bestrahlung des Materials mit Gammastrahlen (optimale Dosis 17,8 KGy) durchgeführt, um eine optimale Sterilität sowie keine signifikante Schwächung der Trabekelstruktur zu gewährleisten. Die oben aufgeführte Abb. 10 zeigt ein elektronenmikroskopisches Bild vom xenogenen Knochen vor und nach dem Prozessierungsvorgang. Diese Transplantate werden dann in Blöcke zugeschnitten und in Doppel-Peel-Verpackungen eingeschweißt. Das Qualitätsmanagementsystem von Tutogen ist gemäß DIN EN ISO 9001 und DIN EN ISO 46001 zertifiziert.

### **3.2. Die operative Technik der Implantation**

#### **3.2.1. Dorsale Spondylodese**

Nach vorangegangener radiologischer Diagnostik wurde die Indikation zur operativen Intervention gestellt. Die primäre Versorgung instabiler Situationen im Bereich BWS und LWS stellt die Fixierung von dorsal unter Verwendung von Stabsystemen mit Pedikelschrauben zur Verankerung im Wirbelkörper dar. Ziel war es, das entsprechende Wirbelsegment so zu stabilisieren, dass eine ausreichende Fusion mit minimaler Toleranz von

Mikrobewegungen gewährleistet ist. Die folgende Abb. 11 stellt ein Produktdesign eines Fixateurs interne mit den dazugehörigen Pedikelschrauben dar.



Abb. 11: Dorsal stabilisierendes System mit Polyaxialschrauben (genehmigt von Stryker, Allendale, NJ, USA)

Nach Darstellung der Gelenkmasse erfolgt die Festlegung der Eintrittsebene der Pedikelschraube unter Bildwandlerkontrolle. Der Eintritt zu den Bogenwurzeln liegt direkt unter dem Rand des oberen Facettengelenkes und lateral des Gelenkzentrums. Die Richtung der Schrauben ist um 10° Grad nach kaudal geneigt und um 5° Grad bis 10° Grad konvergierend. Zunächst wird die dorsale Kortikalis mit einem Pfriem eröffnet, um eine Perforation zu vermeiden. Anschließend wird die Bogenwurzel mit Ahlen geöffnet. Mit einem Längenmessinstrument oder Dissektor können iatrogene Defekte geprüft werden.

Danach erfolgte die angepasste Fixierung des gewählten Implantates in der Regel über mindestens zwei Segmente. Aufgrund der dreieckigen Form des Wirbelkörpers sollte die transpedikuläre Schraube bis maximal 75% der Korpustiefe eingebracht werden. Zur Reposition und Aufrichtung war je nach Vorbefund in Abhängigkeit von Lokalisation und Verletzungsform bei intakter dorsaler, ossärer Struktur zu lordosieren und zu fixieren. Die Distraction war bei instabilen Hinterkantenfragmenten sowie frakturierten Facetten erforderlich. Bei der Versorgung von HWS-Verletzungen gab es noch spezielle Systeme und Möglichkeiten von Fixierungen. Zu diesen Maßnahmen wurde „SpineLine“ mit den entsprechenden Stabilisierungssystemen implantiert und angelagert.

### **3.2.2. Ventrale Spondylodese**

Dieses Verfahren wurde im Rahmen dieser retrospektiven Verlaufsstudie meist nach erfolgter dorsaler Stabilisierung angewandt. Als erster Schritt wurde der betroffene Wirbelabschnitt unter Bildwandler aufgesucht. Danach fanden die sorgsame Präparation des Segmentes sowie die sparsame Unterbindung der Gefäße im betroffenen Bereich statt. Je nach Lokalisation erfolgte bei der Operation der Zugangsweg ventrolateral in Hyperextension des Kopfes (HWS), anteromedial BWK 1 - 3 oder transthorakal bzw. Seitenlage (BWK 4 - 12/LWS). Die Dekompression vom Rückenmark wurde mit bestimmten Stanzen und Faszangen vorgenommen; u.a. diente zur Reposition ein Spreizer. Nach Freilegung des ossären Defektes wurde die Größe der Überbrückungsstrecke festgelegt, um einen entsprechenden „Spine“-Block darin zu positionieren. Die Auflageflächen der knöchernen Nachbarstruktur frischte man dabei auch an. In einzelnen Fällen sind zusätzliche Fixierungen wegen bestehender Instabilität vorgenommen worden. Teilweise fanden expandierende Titanspreizkörbe ihre Verwendung, die mit „Spine“-aufgefüllt wurden, um eine bessere ossäre Integration zu erreichen. Vor dem Einbringen der Spongiosa wurde sie mit Ringer- oder NaCl-Lösung gereinigt und dann mit Patientenblut beimpft. Diese Injektion körpereigener Blutzellen in die Knochensubstanz dient dazu, die Vitalisierung und Integration weiter voranzutreiben.

### **3.3. Klinischer Verlauf der Patienten**

Ein wichtiger Parameter für den Erfolg einer operativen Methode ist immer das Outcome der Patienten sowie deren Zufriedenheit. So wurden präoperativ alle Symptome wie Schmerz oder sensomotorische Defizite erfasst, wenn diese feststellbar waren. So konnten unter den 55 Patienten auch vier Fälle mit primärem Querschnittssyndrom einbezogen werden. Die erste Kontrolle der Patienten erfolgte neben der intraoperativen neurophysiologischen Untersuchung direkt postoperativ während des stationären Aufenthaltes. Alle Veränderungen im klinischen Verlauf wie Schmerzpersistenz (lokal, radikulär/pseudoradikulär), Neurologie, Wundheilungsstörungen und eventuelle Implantatkonflikte der bovinen Spongiosa wurden dokumentiert. Als Hilfsmittel diente dabei die Anamnese und körperliche Nachuntersuchung innerhalb der zweijährigen Verlaufsstudie. Die Nachkontrollen erfolgten während der ambulanten Weiterbetreuung in regelmäßigen Abständen, so dass jeder Patient mindestens zwei bis drei Mal - je nach postoperativer Entwicklung - im Verlauf von zwei Jahren nachuntersucht wurde. Weitere Kriterien waren auch die frühzeitige Mobilisation der

Patienten sowie deren Rehabilitationsfähigkeit; als letzter Punkt der Kontrolle wurde die Wiedereingliederung ins Alltagsleben und die Berufsfähigkeit erfasst. Dazu dienten Berichte aus den jeweiligen Rehabilitationseinrichtungen, in die sich die Patienten begeben hatten.

### **3.4. Auswertung der knöchernen Konsolidierung und Vitalisierung des Implantates**

Im Verlauf der ambulanten Nachkontrollen erfolgte auch die radiologische Erfassung der Patienten mit Bewertung des Implantatverhaltens der bovinen Spongiosa im entsprechenden Wirbelsegment. Die veranlassten CT/MRT-Untersuchungen waren hierbei ein standardisiertes Procedere. In 50 Fällen konnte hierbei eine lückenlose CT-Kontrolle für die Studie verwendet werden. Die CT-Kontrollen umfassten eine präoperative und zwei postoperative, ambulante Nachkontrollen im Intervall von mindestens einem halben Jahr und ein bis zwei Jahren nach Operation. Mit dieser Untersuchung wurden zwei Ziele verfolgt: die quantitative und die qualitative Auswertung des knöchernen Durchbauungsprozesses der „Spine“-Spongiosa im Wirbelkörper mit den umgebenden ossären Strukturen. Die quantitative Methodik bezog sich auf die Dichtemessung (Hounsfield-Einheit) mit Hilfe einer Software, die CT-Bilder präsentieren und bearbeiten kann. Die Messung erfolgte bei den ambulanten Nachkontrollen direkt zentral im Implantatbereich; gleichzeitig wurde versucht, eine Knochenstruktur im gesunden Nachbarwirbelsegment des Patienten zu messen, um Vergleichswerte zu haben und Rückschlüsse auf die ossäre Angleichung der bovinen Spongiosa ziehen zu können. Es wurden dazu sagittale und transversale CT-Schnittbilder verwendet. Die Messung im gesunden Donorknochen erfolgte im Abstand von mindestens zwei Wirbelsegmenten zum Implantatbereich, um reaktive Knochenreaktionen bei der Fusion durch die xenogene Spongiosa auszuschließen. Damit wurde versucht, Fehler bei der Auswertung der Dichtewerte so gering wie möglich zu halten. Neben dieser quantitativen Analyse wurde auch eine qualitative Auswertung der Befunde durchgeführt. Hierbei fand eine Orientierung an vorhandenen radiologischer Kriterien u.a. von Tan et al (2007) und Brantigan et al (2000) statt, die eine ossäre Integration anhand eines Scoring mit genauer Definition kategorisieren. Das für diese Studie verwendete Scoring ging von 0 bis 2.

0 steht für keinen, 1 für partiellen und 2 für vollständigen knöchernen Durchbauungsprozess. Die Datenanalyse mit Ergebnissen für die einzelnen Patienten befindet sich in Form von Tabellen im Anhang dieser Arbeit.

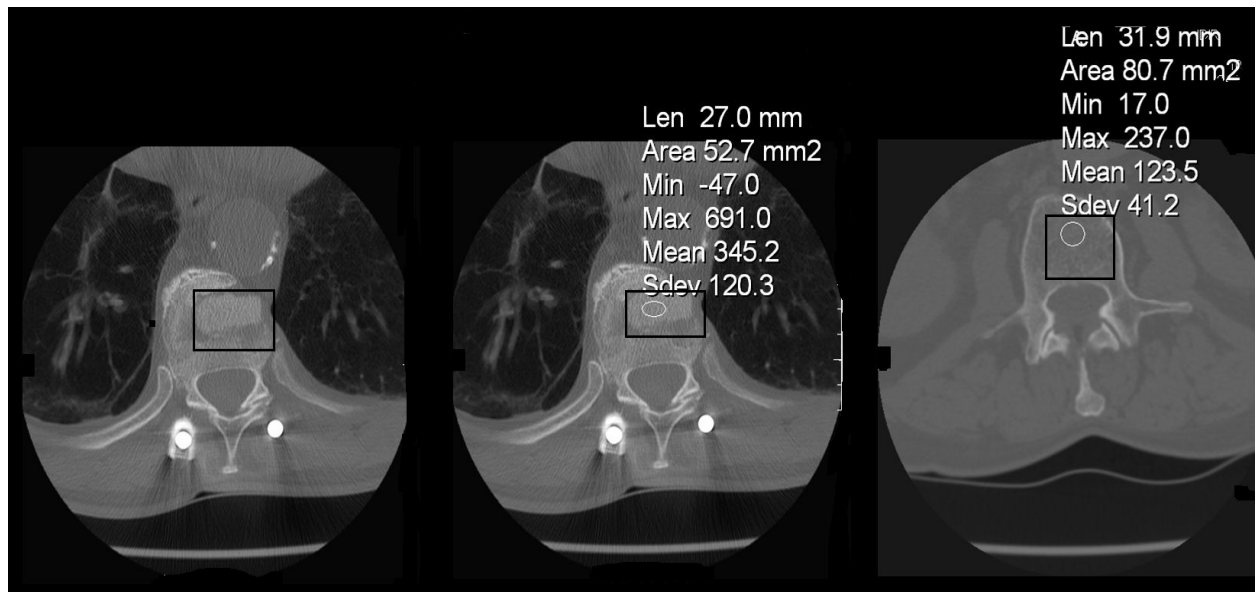


Abb. 12: CT-Bildbeispiele vom selben Patienten (Quelle: FSU Klinikum Jena)

Die obere Abb. 12 zeigt das Prinzip der Messung der CT-Dichtewerte im „Spinline“-Block wie auch im gesunden Wirbel am selben Patienten. In der nächsten Abb. 13 wird das Score-System zur qualitativen Analyse der ossären Integration veranschaulicht.

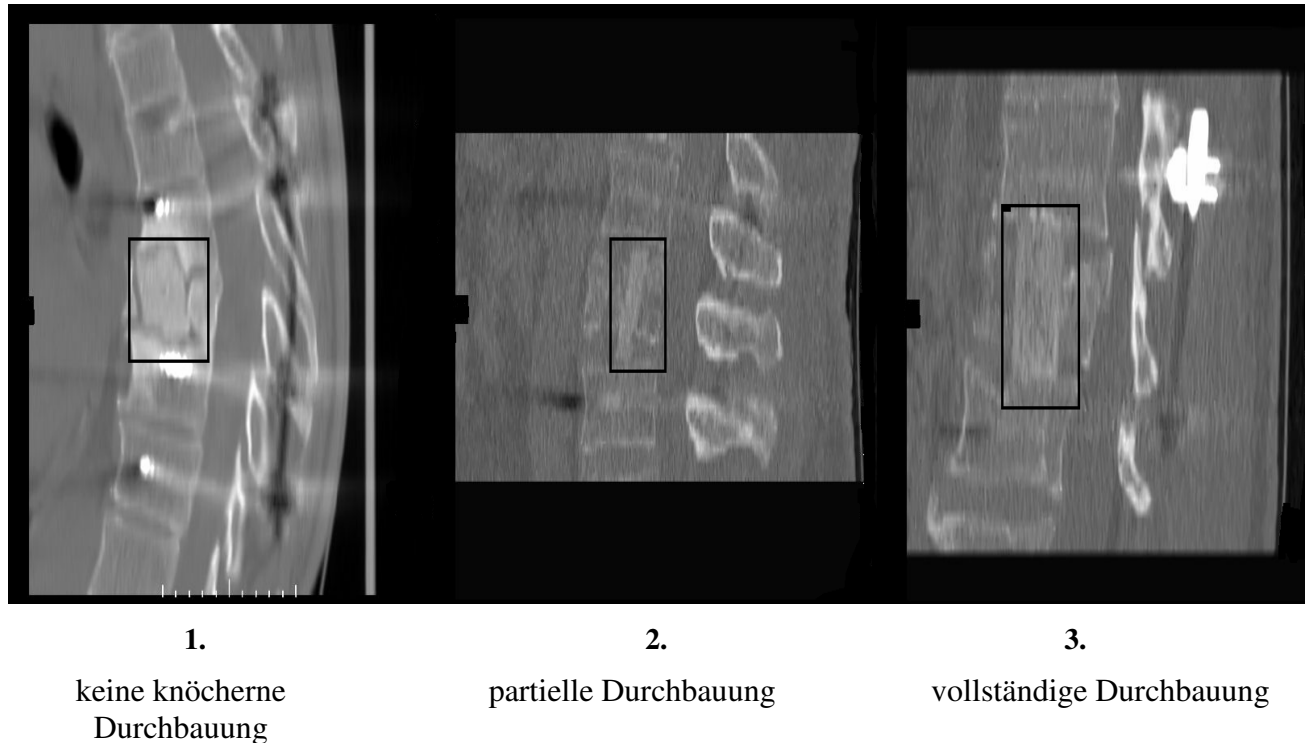


Abb. 13: CT-Bilder eines LWS-Abschnitts bei drei unterschiedliche Patienten als Beispiele für die unterschiedliche knöcherne Konsolidierung anhand des radiologisches Befundes (Quelle: FSU Klinikum Jena)

Die MRT-Kontrolle fand bei 43 Patienten statt. Diese erfolgte ebenfalls im Rahmen der ambulanten Nachkontrollen. Dazu wurde ein Mal ein T 1 gewichtetes Bild mit und ohne Kontrastmittel angefertigt. Damit soll gezeigt werden, dass das Implantat vitalisiert im Sinne einer Angiogenese ist. Dieses kann auf eine biologische Reaktion hindeuten. Alle Patienten, die diese Untersuchung durchliefen, wurden natürlich über die Gefahren einer Untersuchung mit Kontrastmittel aufgeklärt. Die untere Abb. 14 zeigt das klinische Beispiel eines jungen Patienten, der eine traumatische BWK-Fraktur 5 - 8 erlitt. Diese wurde mit einem Fixateur von dorsal versorgt. Im zweiten Schritt erfolgte eine Stabilisierung von ventral mit einem „Spinline“-Block. Beide Bilder zeigen MRT-Aufnahmen des Wirbelsegmentes vor und nach Kontrastmittelgabe. Im rechten Bild mit Kontrastmittel zeigt sich eine Signalanhebung im Implantatbereich.

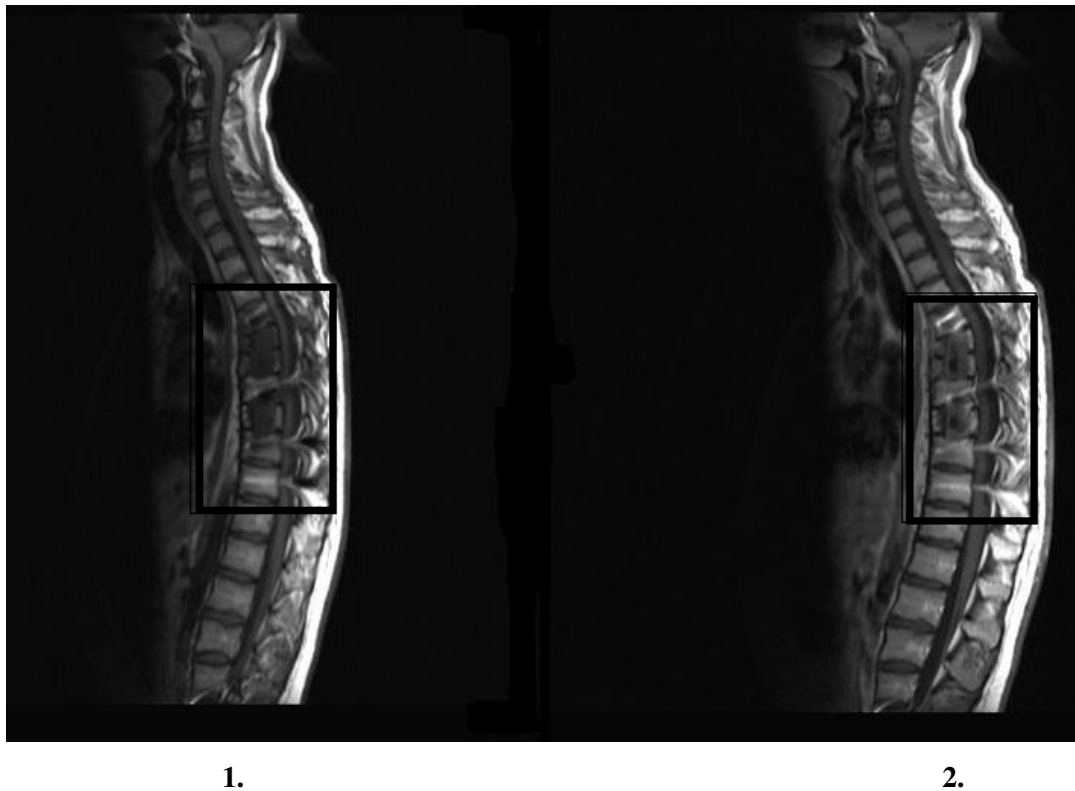


Abb. 14: Fallbeispiel mit MRT (T 1 Wichtung): **1.** ohne KM, **2.** mit KM (Quelle: FSU Klinikum Jena)

### **3.5. Messung der operativen Winkelkorrektur und des postoperativen Korrekturverlustes im Implantatbereich**

Ein weiteres Ziel der Studie war, die Aufrichtung der entsprechenden Wirbelkörper nach Spondylodese zu messen und im Verlauf den Korrekturverlust der postoperativen Kontrollen zu quantifizieren. Damit sollte der Erfolg der operativen Behandlung als ein weiteres Kriterium aufgezeigt werden, da nur geringe Veränderungen der Winkel (Achsenabweichung in der Ebene von 180° Grad) in Richtung Kyphosierungstendenz als ein Merkmal für Stabilität zu werten sind. Die Messungen erfolgten ebenfalls anhand von CT/MRT und als konventionelle Röntgenaufnahmen im seitlichen Strahlengang. Zur Auswertung dienten eine präoperative, eine direkt postoperative und zwei postoperative Kontrollen (mind. ein halbes bis zwei Jahre nach Operation). Zur Messung wurde das mit „SpineLine“ operativ versorgte Wirbelsegment aufgesucht und dann die Abweichung der Achse von 180° Grad ermittelt.

Um den Korrekturverlust zu bestimmen, wurde die Differenz der Winkelgrade aus der ersten und zweiten postoperativen radiologischen Verlaufskontrolle bestimmt. Somit konnte die Veränderung der Winkelgrade in den Nachkontrollen und damit ein möglicher Stabilitätsverlust innerhalb dieser Verlaufstudie erfasst werden.

Die untere Abb. 15 zeigt drei Verlaufskontrollen einer 80-jährigen Patientin, die eine traumatische LWK 3-Fraktur erlitt. In diesem Fall erfolgte die Stabilisierung des Wirbelsegmentes von dorsal durch einen Fixateur interne und von ventral durch ein „SpineLine“-Implantat. Das erste Bild stellt die präoperative Kontrolle und die beiden anderen Bilder jeweils die postoperativen Kontrollen der Achsenabweichung im Frakturbereich dar.

Wie man aus den Aufnahmen schlussfolgern kann, zeigen sich dabei nur minimale Veränderungen der Winkelverhältnisse im Implantatbereich.

Bei allen 55 Patienten mit „SpineLine“ konnten Röntgenkontrollen zur Auswertung herangezogen werden.





Abb. 15: Fallbeispiel mit drei Verlaufkontrollen (1. MRT präop., 2. Rö. postop. ein Jahr, 3. Rö. postop. zwei Jahre) (Quelle: FSU Klinikum Jena)

### 3.6. Auswertung und Statistik

Die aus der radiologischen Messung in Form von CT, MRT und Röntgen gewonnenen Daten der einzelnen Patienten wurden zur Aufarbeitung und statistischen Auswertung mit der Software Microsoft Excel Version 2003 für Windows XP (Microsoft Inc., USA), in SigmaPlot Version 12.0 (SPSS Inc., USA) als auch in Stat Plus 2008 gespeichert. Die schriftliche Ausarbeitung der Arbeit erfolgte mit Hilfe von Microsoft Word 2003.

Eine wichtige Fragestellung war, statistisch signifikante Unterschiede der Mittelwerte zwischen den Merkmalen der einzelnen Messreihen nachzuweisen. Dazu wurden die einzelnen Mittelwerte berechnet sowie grafisch dargestellt. Sie dienten als Maß für die Mittellage. Weiter wurden die Standardabweichungen als Maßzahl für die Streuung analysiert. Als Test zur Auswertung zweier unabhängiger Gruppen mit normal verteilten Werten diente der Zweistichproben-t-Test. Für die Testwahl war die jeweilige Fragestellung von Bedeutung. Zur bestehenden Fragestellung wurde eine Arbeits- und Nullhypothese aufgestellt. Bei der Testausführung wurde sowohl einseitig als auch zweiseitig getestet. Dieses war besonders bei der Mittelwerts-Untersuchung der CT-Messreihen von Bedeutung, da hier nicht nur der Unterschied, sondern auch die jeweilige Abweichungsrichtung von

Bedeutung war. Bereits festgelegte Formeln wurden zur Analyse angewandt und die berechneten Werte mit Tabellen verglichen. Als Signifikanz wurde  $p=0,05$  angesehen. Dieser Wert beschreibt die obere Schranke der Wahrscheinlichkeit, die einen Fehler erster Art beim Signifikanztest zulässt. Zur Analyse der operativen Winkelkorrektur und des postoperativen Korrekturverlustes im Implantatbereich wurde der Einstichproben-t-Test für gepaarte Stichproben verwendet. Mit diesem Test sollten die Winkel aus den prä- und postoperativen Messungen des gleichen Falles verglichen werden. Der Signifikanzwert war ebenfalls mit  $p=0,05$  anzusehen.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Klinische Ergebnisse**

Es wurde bei insgesamt 55 Patienten zwischen den Jahren 2003 und 2005 die bovine Spongiosa „SpineLine“ zur ventralen bzw. dorsalen interkorporellen Spondylodese in der Klinik für Neurochirurgie in Jena verwandt. Alle 55 Patienten wurden für diese Verlaufsstudie nach beobachtet. Bei 12 Patienten erfolgte die Behandlung im Bereich der HWS; die BWS wurde bei 19 und die LWS bei 24 Patienten mit diesem Implantat stabilisiert. Das Durchschnittsalter lag etwa bei 51,3 Jahren. Das Verhältnis männlicher und weiblicher Patienten war mit 23 Frauen und 32 Männer fast ausgeglichen. Die Ätiologien sowie deren numerische Verteilung wurden bereits im Kapitel "Material und Methode" dargestellt. In 80% der Fälle wurde die xenogene Spongiosa zur Stabilisierung von ventral und bei 20% von dorsal implantiert. Bei der Implantation fand die Spongiosa in 38 Fällen zur multisegmentalen Fusion, in 14 Fällen zum unisegmentalen Wirbelkörperersatz und in drei Fällen zur dorsolateralen Anlagerung ihre Anwendung.

Präoperative neurologische Defizite zeigten sich bei 24 Patienten. Insgesamt traten schwere Formen von neurologischen Defiziten in Form von Tetraparesen zwei Mal auf. Komplette Paraparesen zeigten sich bei vier Patienten. Leichte Formen von neurologischen Defiziten wie geringgradige Paresen (Kraftgrad M2-4) und Sensibilitätsstörungen (z.B. Hyp-/Parästhesien) traten in sechs Fällen im Bereich der oberen Extremität und in 11 Fällen im Bereich der unteren Extremität auf.

Intraoperative Komplikationen traten bei keiner der Spondylodesen mit dieser bovinen Spongiosa auf. Erst im postoperativen, stationären Aufenthalt zeigten sich bei sieben Patienten Beeinträchtigungen im weiteren klinischen Verlauf. Darunter waren fünf oberflächliche Wundinfektionen, ohne Anhalt auf weiteres Fortschreiten der Infektion in die Tiefe zum Implantat, die dann im weiteren Verlauf rezidivlos ausheilten. Bei zwei Patienten traten bei ventraler Spondylodese mit „SpineLine“ Materialdislokationen auf, die operativ korrigiert werden mussten. Während der gesamten ambulanten Nachkontrollen wurden die postoperativen Symptome anamnestisch erfasst. Die neurologischen Beschwerden waren in neun Fällen regredient. Eine Verschlechterung in Form eines inkompletten Cauda-Syndroms zeigte sich bei einer weiblichen Patientin nach ventraler Spondylodese in Form einer sekundären Einblutung in den Spinalkanal. Die in allen Fällen stattgefundene Rehabilitation

wurde von den Patienten gut und ohne weitere Veränderungen im Genesungsverlauf vertragen. Ein zentrales Ziel war dabei eine frühzeitige Mobilisation zur schnellen Wiedereingliederung ins Alltagsleben. Während der zweijährigen Nachbeobachtungszeit der Patienten, deren klinische Ergebnisse als eine Maßgabe für diese retrospektive Verlaufsstudie dienten, wurde im Rahmen der klinischen Nachuntersuchungen, Einschränkungen durch neurologische Defizite oder eine persistierende bzw. progrediente Schmerzsymptomatik genauestens dokumentiert. So konnte anhand der Schilderungen der Patienten die körperliche Gesamtsituation im beruflichen und privaten Milieu beurteilt werden. Bezüglich der Schmerzsymptome waren die Ergebnisse insgesamt sehr unterschiedlich. Es wurde in eine lokale oder radikulär/pseudoradikuläre Schmerzsymptomatik unterschieden. Lokale Schmerzen bezogen sich dabei auf Schmerzen im betroffenen Wirbelsegment als auch im Wundbereich. Insgesamt gaben sechs Patienten lokale Schmerzen präoperativ im Bereich des betroffenen Wirbelsegmentes an. Die Schmerzqualität wurde von allen als leicht bis mittelstark empfunden. Postoperativ waren es acht Fälle, die nach zwei Jahren über einen persistierenden lokalen Schmerz im Wundbereich klagten. Die Schmerzqualität wurde dabei ebenfalls als leicht bis mittelstark kategorisiert. Weitere acht Patienten klagten präoperativ über radikuläre bzw. pseudoradikuläre Schmerzen. In zwei Fällen gingen diese von der HWS aus. Sechs Patienten gaben lumbale Schmerzen an, die in vier Fällen radikulär und in zwei Fällen pseudoradikulär ausstrahlten. Postoperativ zeigten insgesamt jedoch nur noch drei Patienten eine radikuläre Symptomatik.

Insgesamt zeigten sich 38 Patienten mit dem Ergebnis der Operation zufrieden. Das entspricht einer Prozentzahl von ungefähr 65%. Die restlichen Patienten zeigten sich noch eingeschränkt durch eine weiter bestehende Schmerzsymptomatik oder ein neurologisches Defizit.

#### **4.2. Auswertung der CT-Untersuchungen**

Bei insgesamt 50 der 55 Patienten mit „Spine“-Implantaten konnten zwei regelmäßige CT-Nachkontrollen für diese Studie verwendet werden. Bei fünf Patienten konnte nicht auf diese Kontrollen zurückgegriffen werden, da sie postoperativ in anderen Kliniken weiter behandelt wurden.

Die Auswertung der CT-Bilder und der dazugehörigen Befunde ergab in der ersten Dichtemessung der postoperativen Kontrollen, die etwa ein halbes bis ein Jahr nach Operation stattfand, einen Mittelwert von 385 HE ( $s=53$  HE). Die Messergebnisse schwankten dabei zwischen 145 und 652 HE. In der zweiten Kontrolle, die im Zeitraum von

ein bis zwei Jahren postoperativ stattfand, zeigte sich ein Mittelwert in den Wirbelkörperimplantaten von 387 HE ( $s=66$  HE). Diese Messwerte waren im Intervall von 142 bis 651 HE zu finden. Der erste Vergleichsmittelwert der CT-Dichtemessung im gesundem Wirbelkörper, der im benachbarten Segment der Wirbelsäule liegt und keine pathologischen Veränderungen zeigt, betrug 187 HE ( $s=45$  HE). Die Messwerte in dieser Kontrolle schwankten etwa zwischen 43 und 471 HE. In der nächsten Kontrolle der CT-Vergleichswerte, die im gleichen Intervall wie die zweite Kontrolle von „SpineLine“ erfolgte, zeigte sich ein Mittelwert von 190 HE ( $s=25$  HE). Die Messwerte waren im ähnlichen Bereich zu finden wie in der ersten Kontrolle der Vergleichswerte( siehe 2. Datentabelle im Anhang).

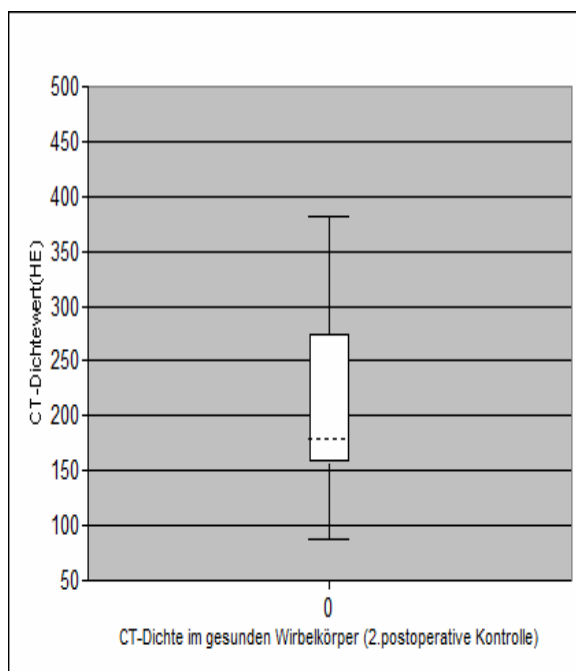


Abb. 16: Boxplot der CT-Vergleichswerte (HE) im gesunden Wirbelkörper (zweite Kontrolle)

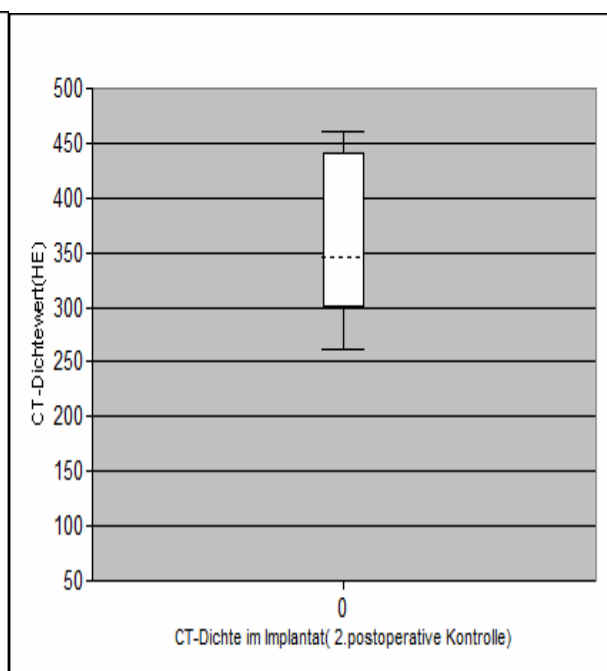


Abb. 17: Boxplot der CT-Vergleichswerte (HE) im "SpineLine"-Implantat (zweite Kontrolle)

Die oberen Abb. 16 und 17 stellen Boxplots der Messungen der CT-Dichte im „SpineLine“-Implantat als auch im gesunden Knochen eines benachbarten Wirbels dar. Beide Ergebnisse sind Messungen aus der zweiten CT-Kontrolle etwa ein bis zwei Jahre postoperativ. Beim Vergleich der Hounsfield-Einheiten zeigten sich unterschiedliche Größenverhältnisse. Die Werte der „SpineLine“-Implantate sind bei den zwei Kontrolluntersuchungen signifikant größer als die der Vergleichsmessungen. Die absolute Standardabweichung betrug bei beiden Untersuchungen etwa 24%.

Als weitere Statistikanalyse erfolgte ein Vergleich der Mittelwerte der zwei CT-Dichtewertekontrollen im „Spine“-Implantat mit den Vergleichswerten im gesunden Wirbel. Als Test zur Auswertung zweier unabhängiger Stichproben mit unterschiedlichen Varianzen diente der Zweistichproben-t-Test zur Ermittlung des Mittelwertunterschiedes für die Standardnormalverteilung, die bereits nachgewiesen wurde. Bei der ersten Analyse zwischen der ersten Kontrolle der CT-Dichtewerte im „Spine“-Block mit den Dichtewerten im gesunden Wirbel konnte signifikant  $p=0,05$  ein Unterschied ( $1,66 < 4,94$ ) aufgezeigt werden. Bei der nächsten Signifikanzanalyse der zweiten Kontrolle konnte ebenfalls ein signifikanter Unterschied ( $1,66 < 2,62$ ) auf demselben Signifikanzniveau dargestellt werden. Beide Analysen wurden ein- und zweiseitig durchgeführt. In allen Fällen wurden statistisch signifikant höhere CT-Dichtewerte im „Spine“-Implantat nachgewiesen als im gesunden Wirbelkörper. Es fand also im postoperativen Verlauf keine Angleichung der ossären Strukturen statt. In 25 Fällen konnten nebenbefundlich im CT Vakuumphänomene mit Luft-/Flüssigkeitseinschlüssen im prozessierten, bovinen Implantat wie auch im betroffenen Wirbelsegment nachgewiesen werden. Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Studie das Einbauverhalten je nach betroffenem Wirbelsegment untersucht. Die Aufteilung der stabilisierten Wirbelsegmente mit CT-Nachkontrollen innerhalb der Patientengruppe verhielt sich: HWS neun, BWS 18, LWS 23 Patienten.

Die quantitative Auswertung ergab bei Stabilisierungen der HWS einen Dichtemittelwert von 433 HE ( $s=130$  HE). Der Dichtewert im Bereich der BWS betrug im Mittel 363 HE ( $s=69$  HE) und in der LWS 387 HE ( $s=120$  HE). Die Vergleichswerte im gesunden Wirbelkörper der einzelnen Segmente zeigte die folgende Aufteilung der Mittelwerte: HWS 262 HE ( $s=123$  HE), BWS 189 HE ( $s=189$  HE), LWS 165 HE ( $s=76$  HE). Für diese Analyse nach dem jeweiligen Segment wurden ausschließlich die Messwerte aus der zweiten postoperativen Analyse herangezogen. Die Signifikanzanalyse der CT-Dichtewerte ergab wie bei der bereits erläuterten Gesamtauswertung statistisch erhöhte Werte im Implantatbereich im Vergleich zum gesunden Wirbelkörper.

Die beiden nachfolgenden Abb. 18 und 19 stellen Diagramme der Verteilung der CT-Dichtewerte in einem bestimmten Untersuchungsintervall unter Einbeziehung der Patientenzahl dar. Das erste Diagramm zeigt die Verhältnisse der Messwerte im „Spine“-Implantat in der zweiten postoperativen CT-Kontrolle.

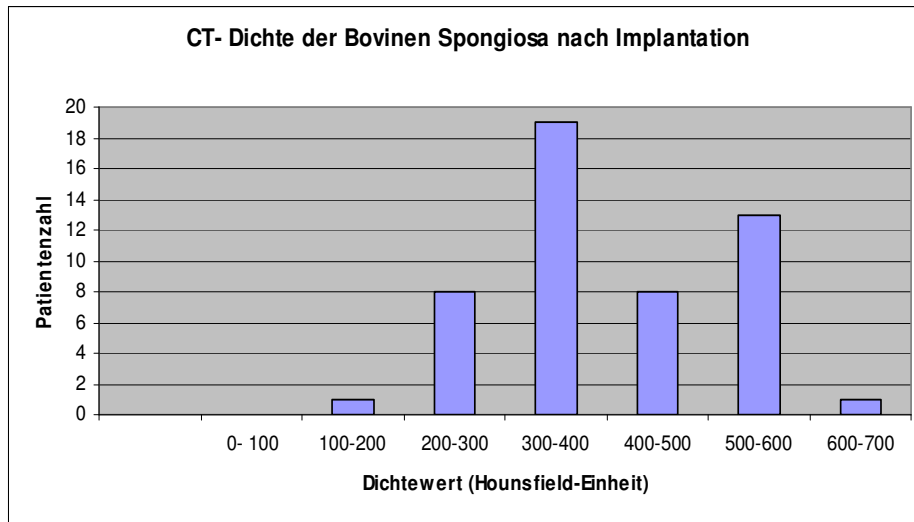


Abb. 18: Verteilung der CT-Dichtewerte im Durchschnitt nach Patientenzahl (Messung im Implantatbereich der bovinen Spongiosa "Spine")

Das nächste Diagramm stellt das Verhältnis der Messwerte zur Patientenzahl im benachbarten gesunden Wirbel dar. Diese Kontrolle erfolgte im gleichen Zeitraum wie die CT-Kontrolle im vorherigen Diagramm.

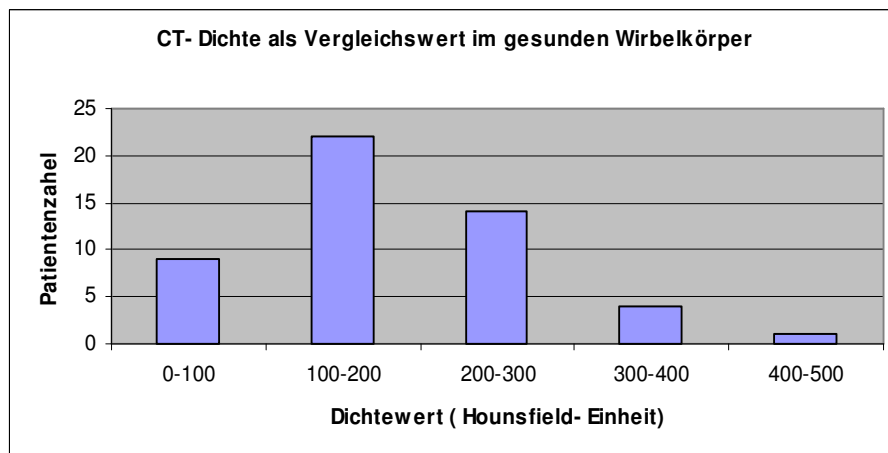


Abb. 19: Verteilung der Vergleichswerte der CT-Dichte nach Patientenzahl (Messung im gesunden Wirbelkörper eines anliegenden Segmentes als Referenz)

Die qualitative Analyse der CT-Bilder der Patienten wurde mit Hilfe eines Score-Systems von 0-2 auf Grundlage bisheriger Erkenntnisse durchgeführt. Radiologische Kriterien der Osteointegration dienten dabei als Vorlage zur Auswertung (Tan et al (2007), Brantigan et al

(2000)). Die Abstände der Analysen waren dieselben wie in der quantitativen Untersuchung. Beide Kontrollen zeigten das gleiche Ergebnis. Von den 50 Patienten mit entsprechender Bilddokumentation zeigte sich bei 26 Patienten keine knöcherne Durchbauung und bei 22 nur eine partielle über ein bis zwei Knochenbrücken. Lediglich zwei Fälle zeigten eine vollständige Integration. Diese Ergebnisse beziehen sich alle auf den Zeitraum der zweijährigen Nachbeobachtungszeit und auf die radiologischen Kriterien für die knöcherne Konsolidierung (siehe 3. Datentabelle im Anhang).

Das folgende CT-Bild in der Abb. 20 zeigt das Beispiel eines 42-jährigen männlichen Patienten, der mit Hilfe von „Spine“ von ventral stabilisiert wurde. Diese Kontrolle erfolgte etwa ein Jahr nach Operation des betroffenen Wirbelsegmentes. Feststellbar ist in diesem Abschnitt eine partielle knöcherne Durchbauung des Implantates. Es zeigen sich zwei Knochenbrücken, kranial wie auch kaudal.



Abb. 20: CT-Beispiel: partielle ossäre Integration (ein Jahr postoperativ) (Quelle: FSU Klinikum Jena)



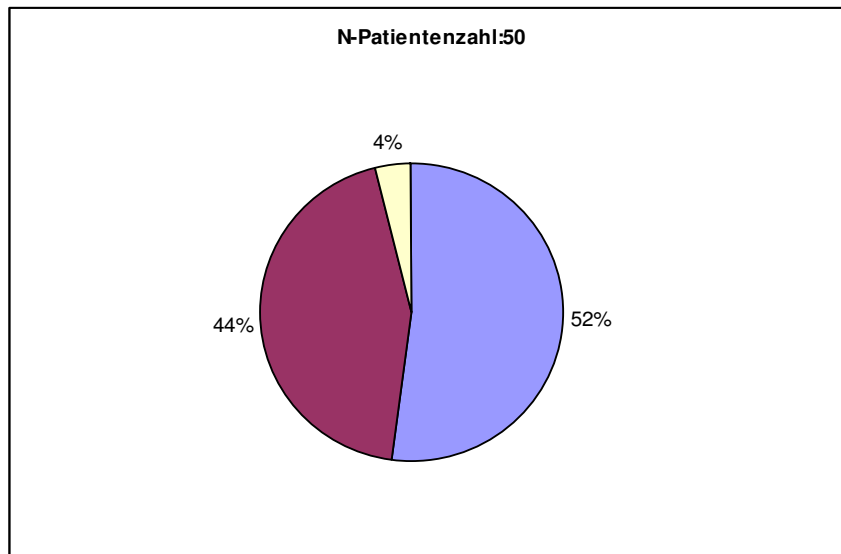


Abb. 21: Prozentuale Verteilung des ossären Einbauverhaltens innerhalb des Patientenkollektivs (blau - keine Durchbauung, rot - partielle Durchbauung, gelb - vollständige Durchbauung)

Wie bei der quantitativen Analyse wurde auch bei der qualitativen Auswertung eine Unterteilung der ossären Integration je nach operativ fusioniertem Wirbelsegment vorgenommen. Eine prozentuale Verteilung des ossären Einbauverhaltens qualitativ bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv gibt die obere Abb. 21 wieder. Diese Ergebnisse beziehen sich auf die Auswertung der radiologischen Befunde zwei Jahre nach Operation der betroffenen Wirbelsäulen-Segmente. Es zeigt sich, dass kein knöcherner Einbau in 52% und ein partieller Einbau in 44% der Fälle statt fand. An diesen Befunden konnte kein Kontakt in Form von Knochenbrücken nachgewiesen werden. Lediglich in 4% der Fälle konnte eine ossäre Integration radiologisch erhoben werden. Bei der Untersuchung nach Unterscheidung der Wirbelsäulenabschnitte wurde im Bereich der HWS in 33,3% der Fälle kein Knocheneinbau und in 66,6% der Fälle ein partieller Knocheneinbau nachgewiesen. Die Verteilung im Bereich der BWS verhielt sich in allen Fällen gleich. Die Lendenwirbelsäule zeigte dagegen qualitativ folgendes Einbauverhalten: 60,9% kein ossärer Einbau, 30,4% partieller Einbau, 8,7% vollständiger Einbau.

#### 4.3. Auswertung der MRT-Ergebnisse

Für die Bewertung der MRT-Befunde konnten im Verlauf 43 der 55 Patienten mit „SpineLine“-Implantaten einbezogen werden. Zur Analyse dienten T 1 gewichtete Bilder mit und ohne Kontrastmittel (z.B. Gadolinium i.v.). Eine Anreicherung mit Kontrastmittel im Bereich der "SpineLine"-Spongiosa konnte als Vitalisierung im Sinne einer Angiogenese des Implantates gewertet werden.

Von den 43 Patienten zeigte sich bei 38 eine Kontrastmittelanreicherung im Implantatbereich und in fünf Fällen fand keine Anreicherung statt. Die MRT-Kontrollen wurden im Zeitraum von ein bis zwei Jahren postoperativ durchgeführt (siehe 3. Datentabelle im Anhang).

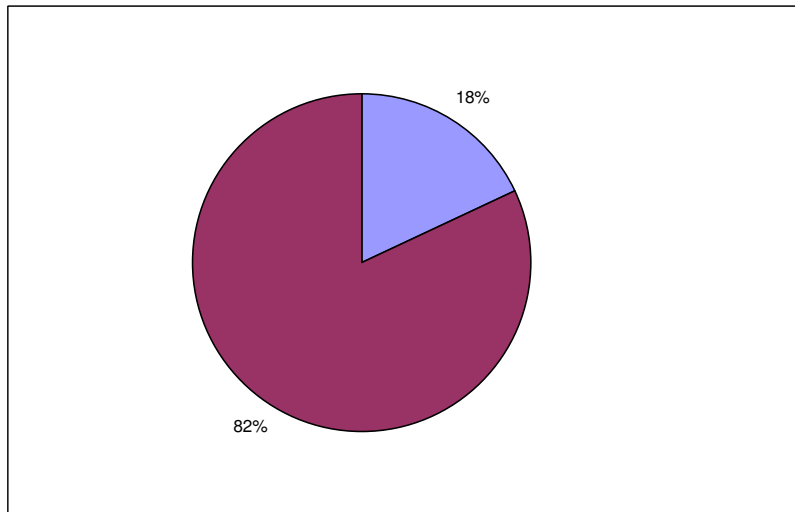


Abb. 22: Prozentuale Verteilung der mit KM untersuchten MRT-Bilder in T 1-Wichtung (**rot** - KM-Anreicherung, **blau** - keine KM-Anreicherung)

Die obere Abb. 22 stellt die prozentuale Verteilung der Ergebnisse mit oder ohne Kontrastmittelanreicherung innerhalb des Patientenkollektivs dar. Die Mehrheit der MRT-Untersuchungen (KM) mit „SpineLine“ weist eine Anreicherung im Implantatbereich der Wirbelsäule auf.

In der nächsten Abb. 23 wird die Verteilung der MRT-Untersuchungen mit und ohne Kontrastmittelanreicherung, aufgeteilt in die betroffenen Wirbelsegmente, aufgezeigt. Die rote Säule gibt dabei die Patientenzahl mit Kontrastmittel wieder; die blaue Säule stellt die Fälle ohne Kontrastmittelanreicherung im MRT dar.

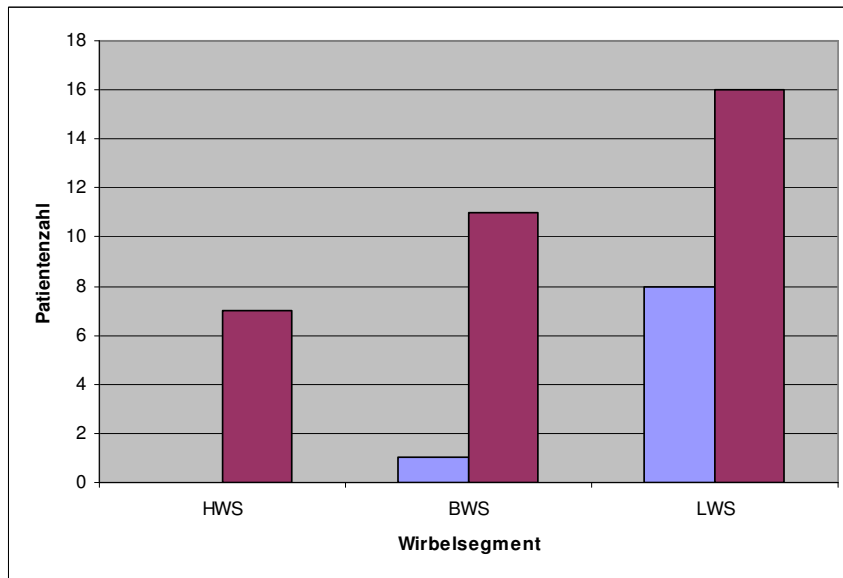


Abb. 23: Übersicht über die Verteilung der KM-Anreicherung im MRT nach Patientenzahl und Wirbelsegment (**rot** - KM Anreicherung, **blau** - keine KM Anreicherung)

#### 4.4. Auswertung der Ergebnisse der Winkelmessung

Die Messung der Winkelwerte im „Spine“ Implantat bezog sich auf eine Abweichung von der Achse von 180° Grad. Als Maßgabe für die operative Winkelkorrektur dienten dabei eine präoperative Kontrolle sowie eine direkt postoperative Kontrolle. Zwei nachfolgende Verlaufskontrollen im Intervall von einem halben bis zwei Jahre postoperativ dienten zur Ermittlung des einzelnen Korrekturverlustes in dem entsprechenden Zeitintervall als auch des absoluten Korrekturverlustes nach Ende der einberaumten Nachbehandlungszeit. Präoperative und postoperative konventionelle Röntgenbilder als CT-Bilder lieferten die Ergebnisse (siehe 1. Datentabelle im Anhang). Der Mittelwert der präoperativen Achsenabweichung betrug 16° Grad ( $s=10^\circ$  Grad). Die Messwerte schwankten zwischen 2° Grad und 37° Grad. Die Analyse der direkt postoperativen Achsenabknickung - unabhängig vom betroffenen Wirbelabschnitt - ergab einen Mittelwert von 13° Grad ( $s=8^\circ$  Grad). Der Bereich dieser Messung lag zwischen 0,3° Grad und 28° Grad. Die Korrektur durch die erfolgte Spondylodese bei allen 55 Patienten zeigte im Durchschnitt einen Wert von 3° Grad ( $s=1^\circ$  Grad). Die erste Verlaufskontrolle etwa ein halbes bis ein Jahr postoperativ ergab bei der Winkelmessung einen Mittelwert von 11,5° Grad ( $s=8^\circ$  Grad). Die Abweichungen der Werte betrug etwa 0° Grad bis 27° Grad. Der erste Korrekturverlust im postoperativen Verlauf lag also im Mittel bei ca. 1,5° Grad ( $s=1^\circ$  Grad). Dieser Wert ergab sich aus der Differenz der Winkel der direkten und ersten postoperativen Messung im Implantatbereich. Die zweite postoperative Verlaufskontrolle erfolgte zwei Jahre

nach Operation. Diese ergab einen Mittelwert von  $11^\circ$  Grad ( $s=7^\circ$  Grad). Die Abweichung der Werte lag dabei etwa  $0^\circ$  Grad bis  $26^\circ$  Grad. Der zweite Korrekturverlust wurde aus den Winkelmessungen der ersten und zweiten Verlaufskontrolle bestimmt. Der Wert lag im Mittel bei  $0,5^\circ$  Grad ( $s=0,1^\circ$  Grad). Insgesamt ergab sich bei allen Fällen nach Ablauf der zwei Jahre ein absoluter Korrekturverlust von  $2^\circ$  Grad ( $s=1^\circ$  Grad).

Die nächste Abb. 24 gibt den Vergleich der Achsenabknickung prä- und direkt postoperativ unter Einbeziehung der Patientenzahl wieder. Damit soll der Effekt der operativen Korrektur der Achse mittels Stabilisierung im Vergleich aufgezeigt werden.

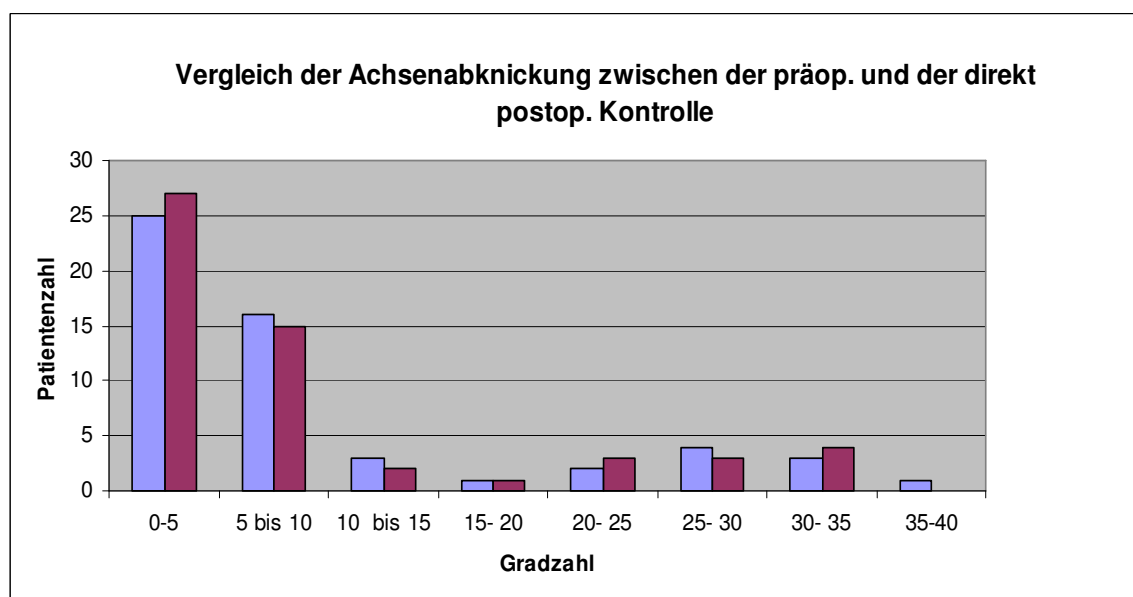


Abb. 24: Vergleich der Veränderung der Winkelgrade im Implantatbereich präoperativ (**blau**) und direkt postoperativ (**rot**)

Der Erfolg der operativen Winkelkorrektur durch Spondylodese mittels „Spine“ konnte statistisch mit dem Signifikanzwert  $p=0,05$  ( $1,675 < 5,51$ ) nachgewiesen werden. Ein Einstichproben-t-Test für Standardnormalverteilung wurde angewandt. Mit diesem Test sollte aus einer Stichprobe mit jeweils zwei Messwerten pro Beobachtungseinheit ein signifikanter Unterschied aufgezeigt werden, um so den Erfolg der Behandlung zu dokumentieren.

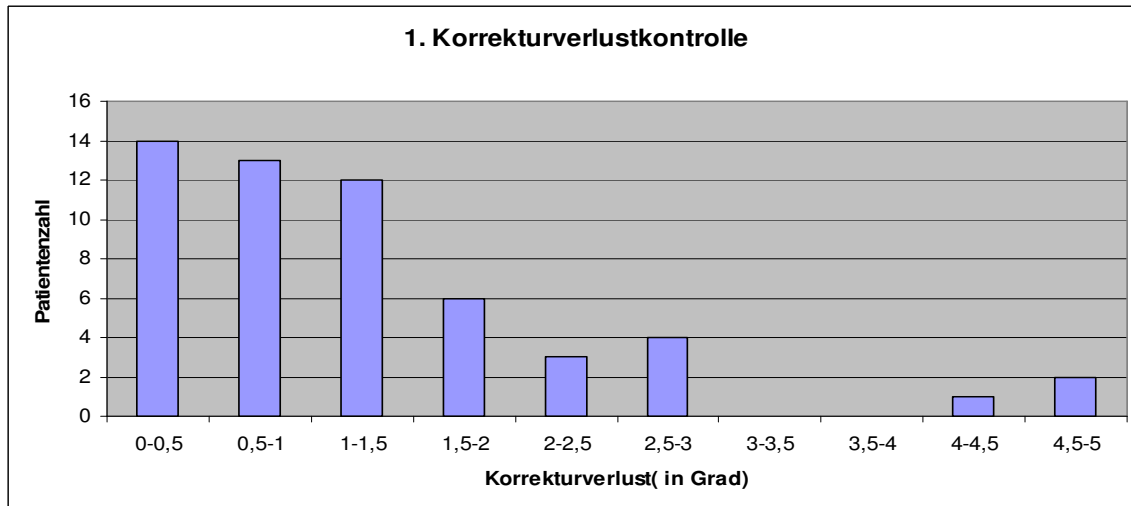


Abb. 25: Erster Korrekturverlust der Winkelgrade im Implantatbereich (Messung aus der direkt postop. und ca. ein halbes bis ein Jahr postop. Nachkontrolle)

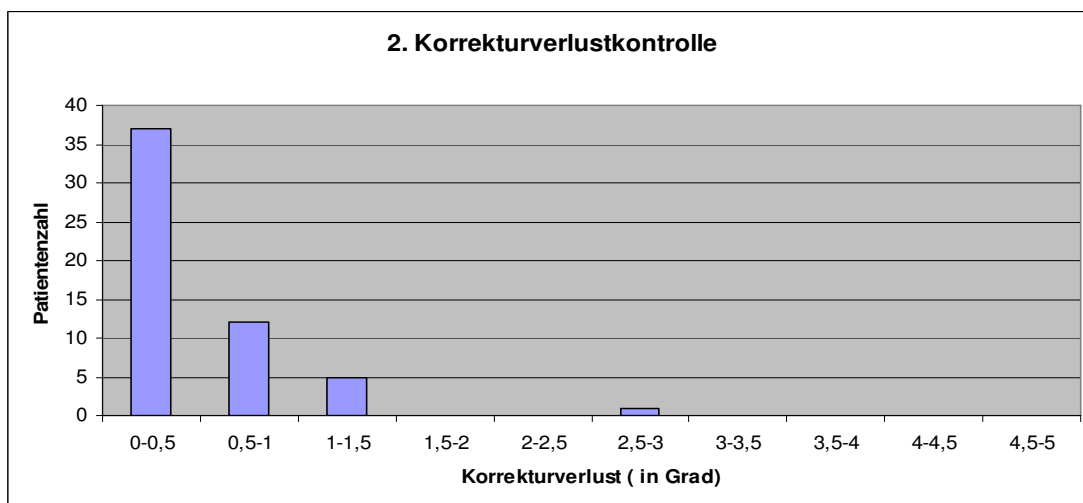


Abb. 26: Erster Korrekturverlust der Winkelgrade im Implantatbereich im postoperativen Verlauf (Messung aus der ca. ein halbes bis ein Jahr postop. und zwei Jahren postop. Nachkontrolle)

Die oberen Abb. 25 und 26 stellen nochmals graphisch die Verteilung der zwei postoperativ ermittelten Korrekturverlustkontrollen in den entsprechenden Nachbeobachtungsintervallen in Bezug auf die Patientenzahl dar.

Die Korrekturverluste, die aus den Messergebnissen der Verlaufskontrollen ermittelt wurden, konnten alle durch den Signifikanzwert  $p=0,05$  ( $1,675 < 10,04$ ) durch dasselbe zur Anwendung gekommene Testverfahren gesichert werden.

Nach der Gesamtbetrachtung wurde eine Analyse der Winkelkorrektur nach dem betroffenen Segment (HWS, BWS, LWS) der Patienten unter Berücksichtigung der Lokalisationshöhe durchgeführt. Die operative Winkelstabilisierung betrug im Mittel bei der HWS 3° Grad ( $s=2^\circ$  Grad), der BWS 5° Grad ( $s=3^\circ$  Grad) und für die LWS 3° Grad ( $s=1^\circ$  Grad). Für die einzelnen Segmente konnten keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Instabilitätskriterien erkannt werden. Der absolute Korrekturverlust nach zwei Jahren ergab für die einzelnen Segmente im Mittel für die HWS 1° Grad ( $s=0,3^\circ$  Grad), BWS 2° Grad ( $s=1^\circ$  Grad) und LWS 2° Grad ( $s=1^\circ$  Grad).

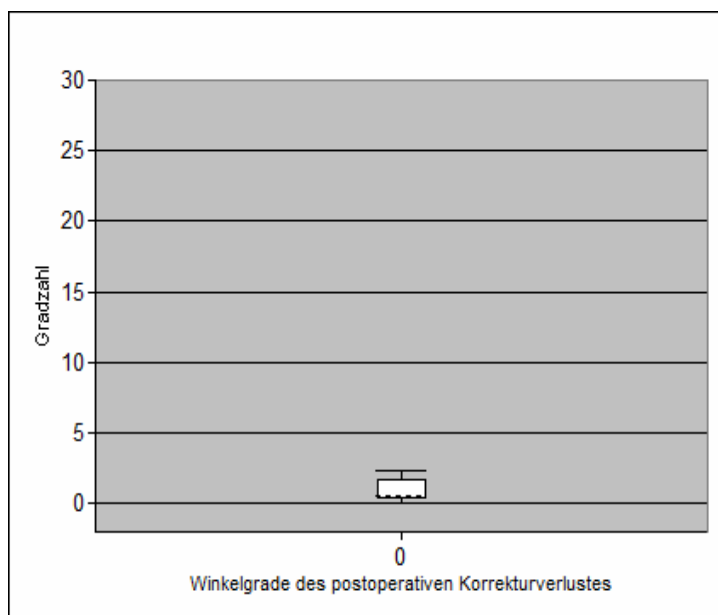


Abb. 27: Boxplot der Winkelgrade des absoluten Korrekturverlustes ( nach zwei Jahren)

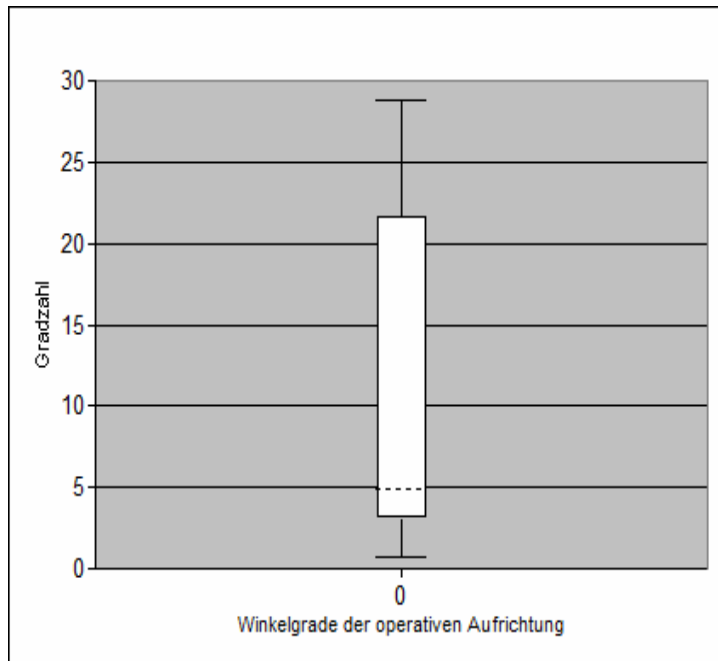


Abb. 28: Boxplot der Winkelgrade der operativen Korrektur der Achse

Die beiden oberen Abb. 27 und 28 geben jeweils Boxplots der Verteilung der Messwerte der Winkelgrade beim absoluten Korrekturverlust nach zwei Jahren und der operativen Korrektur der Achse wieder.

#### 4.5. Fallbeispiel

Das Fallbeispiel eines Patienten zeigt nachfolgend die komplette Auswertung des radiologischen Befundes nach der postoperativen zweijährigen Nachbeobachtungszeit. Es handelt sich hierbei um eine weibliche 73 Jahre alte Patientin. Sie erlitt eine osteoporotisch bedingte LWK 5-Fraktur. Symptomatisch klagte die Patientin nur über einen lokalen Schmerz im betroffenen Wirbelsegment. Es erfolgte zuerst eine Spondylodese von dorsal mit Hilfe eines Fixateurs interne. In einem zweiten Eingriff von ventral erfolgt die Stabilisierung mittels eines „Spinline“-Blocks. Im weiteren Verlauf traten bei der Patientin keine erkennbaren Komplikationen auf. Die Rehabilitation sowie die Wiedereingliederung in den Alltag gestalteten sich unproblematisch.

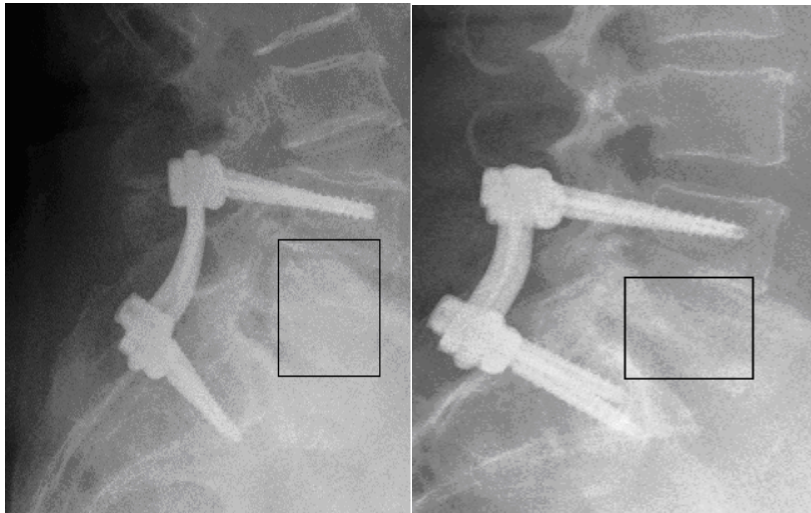


Abb. 29: Bsp. für zwei postoperative Röntgenkontrollen (erste und zweite Jahr nach OP)  
(Quelle: FSU Klinikum Jena)

Die obere Abb. 29 zeigt zwei postoperative Röntgennachkontrollen der Patientin jeweils im Abstand von ein und zwei Jahren. Im Implantatbereich zeigten sich dabei keine Veränderungen der Achse mit zunehmender Kyphosierungstendenz. Auch die durchgeführte Winkelkorrektur zeigte sich im klinischen Verlauf als konstant. Das eingesetzte "Spinline"-Implantat war in allen röntgenologischen Kontrollen bezüglich seiner Lage unverändert.

Die nächste Abb. 30 stellt zwei postoperative CT-Kontrollen der LWS im Abstand von einem und zwei Jahren derselben Patientin dar. In beiden Bildern zeigte sich bezüglich der ossären Integration kein Anzeichen für eine knöcherne Durchbauung. Im Implantatbereich ist kein



Knochenkontakt über ossäre Brücken oder eine Angleichung der Homogenität in der knöchernen Struktur im umgebenden Knochen des Empfängers erkennbar.



Abb. 30: Bsp. für zwei postoperative CT-Kontrollen ein und zwei Jahre postoperativ (keine ossäre Integration) (Quelle: FSU Klinikum Jena)

Bei der Abb. 31 handelt es sich um eine MRT-Kontrolle ein Jahr postoperativ von "SpineLine" mit Kontrastmittel bei der ein und derselben Patientin. Nach Kontrastmittelgabe zeigt sich im Implantatbereich keine Signalanhebung. Im Vergleich zur umgebenden Knochenmatrix stellt sich keine homologe Verteilung des intravenös applizierten Kontrastmittels dar.

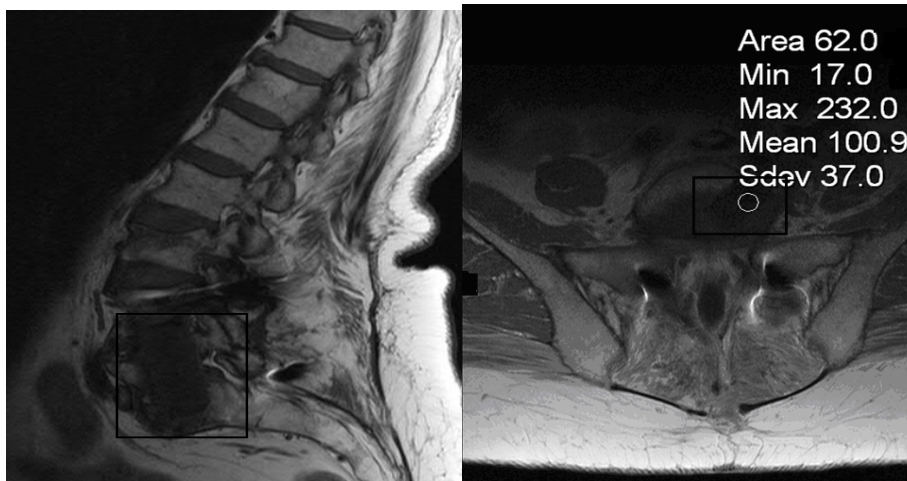


Abb. 31: Bsp. MRT (T1) mit KM (ohne Anreicherung) ein Jahr postoperativ in zwei Ebenen (Quelle: FSU Klinikum Jena)

## **5. Diskussion**

### **5.1. Knochenersatzstoffe**

Das Interesse an Knochenersatzstoffen hat in den letzten Jahren zugenommen. Als Alternative zum autologen Ersatz haben künstlich hergestellte Knochenmatrixen sowie xenogene Implantate bereits ihre Anwendung gefunden. Hauptsächlich in der Unfall- und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie wurden diese Knochen beispielsweise als Füllstoffe zur operativen Frakturbehandlung und plastischen Rekonstruktion von ossären Defekten genutzt. So untersuchte eine Studie die Verwendung von Hydroxyl-Apatit-Zementen bei der Therapie kraniofazialer Knochendefekte. Dort zeigte sich, dass - trotz einiger Bedenken bezüglich des mangelnden ossären Einbaus - die klinischen und radiologischen Ergebnisse der Fälle kein Defizit aufwiesen. Jedoch sollten weitere Verlaufsbeobachtungen folgen, um mögliche Komplikationen vollständig abzuklären und zu widerlegen (Hollier et al, 2004). Bereits frühe Arbeiten über Ersatzstoffe an Tiermodellen zeigten ein unterschiedliches Verhalten bezüglich des knöchernen Einbaus (Siebert et al, 1986). Bei Burchardt et al (1987) wurde bereits die Biologie und Biomechanik der Integration von autologen Materialien dargestellt. Daraus sollten Rückschlüsse auf die Verwendung von alloplastischen Stoffen gezogen werden. Diese Erkenntnisse sollten eine Grundlage für die Weiterentwicklung von Ersatzstoffen darstellen. Neuere Forschungen wiesen wiederum bessere Ergebnisse auf, was sehr wahrscheinlich einer weiter entwickelten Fertigung der künstlichen Implantate zu verdanken ist. Beispiele für verwendete Knochenersatzstoffe sind künstliche Hydroxyl-Apatite, Tricalciumphosphate, andere Polymere sowie xenogene Implantate, welche bereits ihre Verwendung finden (Schnurer et al, 2003). Wesentlicher Vorteil solcher Implantate, im Gegensatz zu autologen Knochen, ist deren Verfügbarkeit sowie deren einfacher Umgang bei der operativen Nutzung. Bei der Gewinnung der autologen Beckenkammpongiosa, der bisherige „Goldstandard“, ist die Entnahme für den Patienten mit einer gewissen Morbidität und einem im Durchschnitt längeren Krankenhausaufenthalt verbunden (Jager et al, 2005). Infektionen wie auch postoperative Schmerzen sind die Hauptprobleme bei der Gewinnung von autologen Knochen. Die Übertragung von Infektionen wird besonders bei den xenogenen Implantaten diskutiert. Dazu gibt es viele Forschungsberichte, die die einzelnen Fertigungsverfahren (wie Sterilisationstechniken) vergleichen, um optimale Sicherheit bei einem Minimum an Antigenität zu erreichen. Eine in vitro-Studie von Hofmann et al (2000) zeigte verschiedene

Desinfektionstechniken auf. Dabei wurde u.a. das modifizierte Tutoplast-Verfahren, das Plasmasterilisationsverfahren auf Niedrigtemperaturbasis sowie die Thermodesinfektion mit Ethylenoxidsterilisation näher beleuchtet. In dieser Studie wies man einen Einfluss der Verfahren auf die osteokonduktiven Eigenschaften nach; so z.B. bei Strukturproteinen wie Fibronektin, welche Adhäsionsprozesse begünstigen.

Die Sicherheit wird durch Richtlinien gewährleistet u.a. durch das Arzneimittel-Produkt-Gesetz speziell für den allogenen Ersatz (Boyle et al, 2007). Neben den allogenen Implantaten spielt bei den xenogenen Ersatzstoffen die Sicherung durch die veterinärmedizinische Kontrolle eine Rolle, besonders im Hinblick auf die BSE-Problematik. Eine exakte Dokumentation der Herkunft ist eine wichtige Voraussetzung dafür. Weitere Literaturrecherchen zeigen jedoch ein zu vernachlässigendes Risiko der Übertragung von BSE auf die Patienten. Die für diese Promotion durchgeführte Studie nutzte eine xenogene Spongiosa, die mit einem patentierten Sterilisationsverfahren der Firma Tutogen behandelt wurde. Die angewandten Techniken wie Gammabestrahlung, Sterilisationsbäder sowie Kryokonservierung weisen einen maximalen Schutz vor infektiösen Übertragungen auf. Die Problematik bei Allografts sind humane Infektionen wie Hepatitis und HIV. Einige Untersuchungen beschäftigten sich mit diesem Umstand und möglichen Verfahren, das Risiko zu minimieren (Buck et al, 1989).

Die ossäre Integration ist ein wesentliches Ziel bei der Knochenersatztherapie. Die Verwendung von autologen Knochen weist bisher die besten Ergebnisse auf. Durch den wachsenden Bedarf treten nun neue Ersatzstoffe in den Vordergrund mit unterschiedlichem Verhalten gegenüber humanen Knochen. Grundsätzlich gibt es zwei biologische Varianten der ossären Integration; die Osteoinduktion und die Osteokonduktion. Die Osteoinduktion bezieht sich hierbei auf die Fähigkeit der Umwandlung undifferenzierter Zellen in knochenformierende Zellen. Als Osteogenese wird dieser Vorgang beim autologen Ersatz beobachtet. Im Gegensatz dazu versteht man bei der Osteokonduktion das Einsprossen von Zellen des umliegenden Gewebes in das avitale Transplantat. Ragni et al (1991) untersuchten das Verhalten von demineralisierter, allogener Knochenmatrix und Hydroxyl-Apatit-Biokeramiken mit dem Experiment einer lumbalen Wirbelkörperfusion am Hasen. Dort zeigte sich, dass die Verwendung beider Stoffe gemeinsam, einem Knochenersatz sowie einem Stoff mit osteoinduktiven Charakter, eine Alternative für den autologen Knochenersatz wäre. Bei Trentz et al (1998) wurde die biologische Kompatibilität von Knochenersatzstoffen an

Zelllinien von Osteoblasten getestet. Diese humanen Zellen wurden vom Beckenkamm entnommen, mit „Osteoblast-like“-Zellen auf die Knochenimplantate gebracht und die Proliferation und Osteocalcin-Synthese gemessen. Es wurde festgestellt, dass Hydroxyl-Apatit die Synthese negativ beeinflusst. Trotz allem gewinnen die Alternativen zum autologen Knochenimplantat immer mehr an Bedeutung.

In der Studie von Li et al (2004) wurde eine Biokeramik in Kombination mit körpereigenem Plasma zur ventralen Fusion in der Wirbelsäule am Tiermodell des Schweins untersucht. Dabei zeigte sich jedoch, dass die Ergebnisse der Intergration des Implantates nach drei Monaten schlechter ausgefallen waren als beim autologen Ersatz.

Untersuchungen zur Festigkeit und biomechanischen Wertigkeit ergaben, dass die Stabilität der Knochenmatrixen abhängig von deren Lamellenstruktur und ihrer Anordnung ist. Eine besondere Rolle in der Wirbelsäulenchirurgie spielt dabei die xenogene Spongiosa bovinen Ursprungs wie „SpineLine“ von Tutogen. Bei mechanischer Belastung in Form einer konstanten Deformierungsrate von 0,025 mm/min. konnten ähnliche Ergebnisse wie beim humanen Knochen erzielt werden. Ein spezielles Problem der xenogenen Spongiosa ist der nur osteokonduktive Charakter; sie stellt nur ein Grundgerüst für den umgebenden Knochen dar. Einwachsendes Gewebe und Zellen wie Osteoklasten verändern dabei kaum die Integrität der Struktur. Hierin liegt ein wesentliches Problem in Bezug auf das Einbauverhalten. Dieses zeigten unterschiedliche Ergebnisse in den bisherigen Studien.

Obwohl die Knochenspanentnahme aus dem Beckenkamm in der Wirbelkörperersatztherapie noch immer die Methode der Wahl ist, wurde auch versucht, die beschriebenen Knochenersatzstoffe in der Wirbelsäulenchirurgie zu etablieren. So untersuchten Bridwell et al (1995) die Verwendung von fresh-frozen Allografts bei der Behandlung der BWS bzw. LWS bei ca. 24 Patienten. Die Hauptindikation zur Fusionsoperation war meist traumatischer Genese. Die verwendeten Allografts wurden zur ventralen Stabilisierung genutzt. Dieses Verfahren ist mit der dorsaler Spondylodese sowie der Implantation von autologen Knochen kombiniert worden. Bei zwei Patienten trat ein Implantatbruch auf, der sekundär stabilisiert wurde. Die anderen 22 Patienten wiesen in der Verlaufskontrolle eine knöcherne Durchbauung auf. Bei Buttermann et al (1997) wurden gescheiterte lumbale Fusionen untersucht und ein Vergleich zwischen Autografts und Allografts gezogen. Als Kriterien dienten radiologische und klinische Befunde der Patienten sowie die Komplikationsrate. Als Resultat der Untersuchung zeigte sich hierbei, dass die allogenen Knochen von Femurköpfen

als Implantate für die Wirbelfusion genauso effektiv sind wie die trikortikalen Späne des Beckenkamms. Ein ähnliches Ergebnis wurde auch bei Ehrler et al (2000) erzielt.

Die Vorteile der Allografts lagen gemäß der bekannten Studien in der ventralen Fusion, bei welcher eine gute ossäre Integration nachgewiesen wurde. Eine weitere Arbeit dazu lieferten Bilik et al (2006). Diese untersuchten die ventrale Spondylodese mit einem kotikospongiösen Allograft in Verbindung einer weiteren Fixation von ventral, um das Komplikationsrisiko (wie z.B. eine posttraumatische Kyphose) zu verringern. Man hatte hier 71 Patienten zwischen den Jahren 2002 und 2005 untersucht. In diesem Zusammenhang wurde die Notwendigkeit der zusätzlichen Kombination mit einem ventralen Instrumentarium diskutiert. Schultheiss et al (2005) nutzten xenogene Knochenblöcke bovinen Ursprungs bei der ventralen Fusion zur Behandlung thorakaler Wirbelkörperfrakturen. Bei der Hälfte der insgesamt 22 Patienten wurden die xenogenen Implantate bovinen Ursprungs bzw. die autologe Beckenkamm-spongiosa zur ventralen Stabilisierung verwandt. Nach einer postoperativen Phase von 12 Monaten erfolgte dann bei allen Patienten die Verlaufskontrolle durch CT-Untersuchungen, um den Grad der ossären Integration zu bestimmen. Bei den 11 Patienten mit autologer Spongiosa war ein vollständiger knöcherner Einbau in acht Fällen zu beobachten.

<b>Kriterien</b>	<b>Autogene Transplantate (vaskularisiert)</b>	<b>Allogene Transplantate</b>	<b>Knochenersatzmaterialien</b>
<b>Osteogenese</b>	3	0	0
<b>Osteoinduktion</b>	2	1	1
<b>Osteokonduktion</b>	0	1	2
<b>Verfügbarkeit</b>	1	3	3
<b>Morbidität</b>	2	1	0
<b>Langzeitstabilität</b>	3	1	1

Abb. 32: Wertung der unterschiedlichen Möglichkeiten der knöchernen Durchbauung

Die anderen 11 Patienten mit bovinen Implantaten wiesen eine deutlich schlechtere Einbaurate auf; nur in drei Fällen war eine vollständige ossäre Integration nachweisbar. Hier wurde die Problematik bei der Verwendung xenogener Spongiosa sichtbar. Die Struktur der xenogenen Implantate, die hauptsächlich aus einer anorganischen Komponente bestehen,

weist einen osteokonduktiven Charakter auf. Die zellulären Proteine für den Knochenstoffwechsel/das Knochenwachstum wurden durch die Desinfektionsverfahren gereinigt, um eine optimale Antigenität zu erreichen. Die obere Abb. 32 stellt dabei die unterschiedlichen Wertigkeiten der verschiedenen Knochenersatzstoffe anhand eines Scoring von 0-3 dar. 0 steht hierbei in aufsteigender Reihenfolge für nicht oder sehr schlecht und 3 für sehr gut.

Die BMP's („bone morphogenetic protein“) stellen dagegen die osteoinduktive Komponente dar. Sie regen proliferative Vorgänge über zwei verschiedene Rezeptoren an, die sich wechselseitig beeinflussen und auch bei der Entwicklung eines Menschen eine wichtige Rolle spielen. Die untere Abb. 35 zeigt schematisch den Signaltransduktionsweg der BMP's. Bei Wozney et al (2002) wurde ein Überblick über die BMP's gegeben und deren Wirkung aufgezeigt.

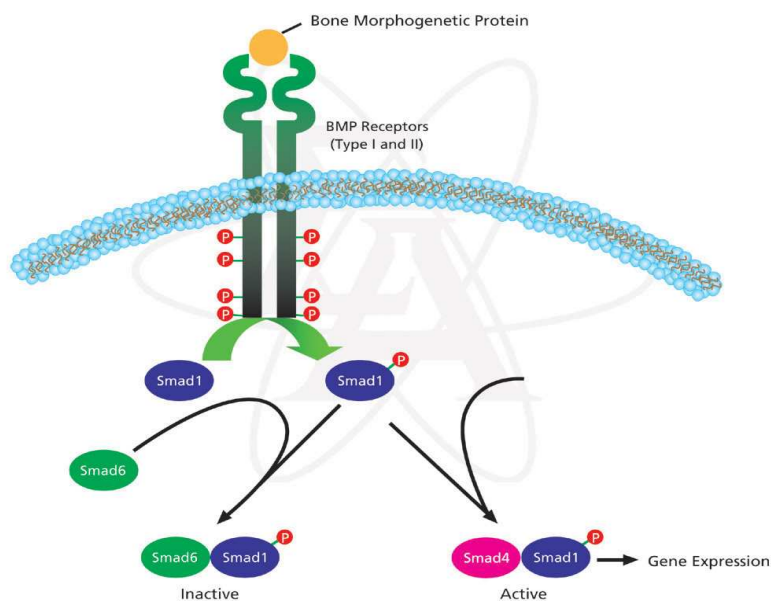


Abb. 33: Signaltransduktionsweg der BMP's (Quelle: Produktinfo Fa Tutogen)

Einige Studien zu diesen Proteinen beschäftigen sich mit deren Gewinnung und medizinischen Nutzung. Bei Muschik et al (2000) wurde das Tiermodell Hase genutzt, um den Einfluss von bovinen BMP's auf die ventrale Wirbelfusion zu untersuchen. Insgesamt 24 Hasen dienten hierfür als Versuchstiere. Diese hat man in drei Gruppen aufgeteilt; eine Kontrollgruppe und zwei Gruppen, bei denen BMP in unterschiedlicher Konzentration in das entsprechende Wirbelsegment injiziert wurde, um eine ossäre Fusion zu initiieren. Die Tiere wurden dann im Abstand von drei, sechs und 12 Wochen postoperativ getötet und

radiologisch sowie histologisch untersucht. Dabei hat man festgestellt, dass die Tiere mit hoher Konzentration an verabreichtem BMP die höchste Fusionsrate in Form von „bridging“ im entsprechenden Wirbelsegment aufwiesen. Funktionell konnte auch eine Abnahme der Mobilität des fusionierten Bereiches nachgewiesen werden. Diese Arbeit von Muschik et al (2000) sollte als Anstoß für eine Weiterentwicklung durch klinische Studien und neue Forschungsmodelle genommen werden. Eine Möglichkeit der Nutzung von BMP's bei der anterioren Fusion wurde für die Zukunft aufgezeigt. Eine Arbeit von Sandhu et al (2001) zeigte den bisherigen Stand präklinischer Forschung mit BMP's auf. Die Ergebnisse erwiesen sich als viel versprechend bei Einhaltung gewisser Methoden, mit den BMP's umzugehen. Weitere experimentelle Studien an Tiermodellen von Damien et al (2002) und White et al (2005) zeigten bei der Anwendung der Proteine die gute Fusionsrate im Wirbelsegment auf.

## **5.2. Methoden und Ergebnisse**

Es wurden für diese Verlaufsstudie die bovinen, prozessierten Spongiosa „Spinline“ der Firma Tutogen zur Wirbelkörperfusion genutzt. Versorgt mit diesem Knochenersatz wurden in den Jahren 2003 bis 2005 55 Patienten, die man jeweils über die Risiken wie Infektionen und andere Komplikationen aufgeklärt hatte. Die Implantation der bovinen Spongiosa-Blöcke erfolgte jeweils intraoperativ individuell angepasst an den bestehenden Knochendefekt. Eine kurze Zusammenfassung der unterschiedlich angebotenen Formen der „Spinline“ Spongiosa gibt die untere Abb. 34 wieder. Es wurden fast ausschließlich Blöcke genutzt, die von der Firma Tutogen steril als Einzelimplantate unterschiedlicher Größe angeboten wurden. Bei ca. 80% der Patienten wurde „Spinline“ indikationsbedingt und meist nach dorsaler Spondylodese zur ventralen Stabilisierung verwendet. Deshalb bezogen sich die klinischen Ergebnisse hauptsächlich auf die ventrale Fusion und den Wirbelkörperersatz.



Abb. 34: "SpineLine"-Implantate (Quelle: Produktinfo Fa. Tutogen)

Die zweite Technik, die dorsale Implantation des Ersatzstoffes, erfolgte bei den restlichen Patienten. Im Vergleich beider Stabilisierungstechniken konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ossären Integration nachgewiesen werden. Ein Vergleich zu anderen Studien mit Knochenersatzstoffen (Boden et al, 2002), die beide Implantationstechniken und deren Resultate untersuchten, konnte aufgrund der Unterschiede in der Patientenzahl und den Indikationen nicht gezogen werden. Eine absolute Vergleichbarkeit der Patienten konnte aufgrund fehlender einheitlicher Kriterien im Patientenkollektiv nicht gewährleistet werden. Die Indikation zur Stabilisierung war bei den meisten Patienten traumatischer als auch degenerativer Genese.

	HWS	BWS	LWS
Kompression	50%	40%	30%
Angulation	10 Grad	5 Grad	20 Grad
Aufweitung des intervertebralen Raumes 2 cm			
	HWS	BWS	LWS
Translation	3,5 mm	2,5 mm	4,5 mm
Laterales Aufklappen 2 cm			
	HWS	BWS	LWS
Segmentale Rotation	20 Grad	30 Grad	10 Grad
Höhenminderung, Frakturteiligung der WK Hinterkante			
Assymetrie Processus articulares			
Seitversatz Processus spinosi			
Pedikeldistanzierung größer 2mm			

Abb. 35: Radiologische Instabilitätskriterien der Wirbelsäulensegmente (Anlehnung an Mutschler und Wirth, "Praxis für Orthopädie und Unfallchirurgie", 2007)



In der oberen Abb. 35 werden die gültigen radiologischen Instabilitätskriterien für die einzelnen Wirbelsäulenabschnitte dargestellt. Neben der Veränderung der Winkelgrade im betroffenen Segment spielen dabei die morphologischen Veränderungen der Wirbelkörper und deren Knochenstruktur eine wichtige Rolle.

Aufgrund schwieriger operativer Verhältnisse, die eine autologe Knochenentnahme erschwerten, sowie massiver Knochendefekte wurde die bovine Spongiosa als Alternative angewendet. Eine weitere, viel diskutierte Indikation für einen solchen Knochenersatz wäre die osteoporotische Erkrankung. Aufgrund der allgemeinen schlechten Knochenstruktur könnte man statt des anfälligen autologen Knochens andere Ersatzstoffe bei entsprechender Genese nutzen. Die bisherige Studienlage wies keine genauen Daten bezüglich dieser Problematik auf. Auch in der hier beschriebenen Studie waren nur drei von 55 Patienten, die an Osteoporose erkrankt waren. Deshalb konnten keine exakten Aussagen über das Verhalten wie ossäre Integration und Stabilität von xenogenen Implantaten im geschädigten Donorknochen gemacht werden. Die operativ versorgten Wirbelsegmente lagen meist im Bereich LWS und BWS. Bei nur 12 Patienten wurde die HWS stabilisiert. Der überwiegende Teil wurde multisegmental fusioniert. In der Auswertung konnten biomechanische Besonderheiten der Stabilität der einzelnen Wirbelabschnitte nicht berücksichtigt werden, da die Segmente zu unterschiedlich lokalisiert lagen. Ein wichtiges Ziel war es, eine optimale Stabilisierung mit Fusion zu erreichen, um minimale Bewegungen im Segment zu unterbinden. Einige neue Entwicklungen aber treten dieser Lehrmeinung entgegen. So findet man dynamische Stabilisierungen, die Mikrobewegungen im Segment zulassen und die Biomechanik des axialen Stützskeletts weniger beeinflussen. Weiter gibt es interspinöse Stabilisierungen, die eine leichte Flexion und Rotationsstabilität erlauben; bei Entlastung der anatomischen Verhältnisse. Bellini et al (2007) bestätigte diese Vorteile anhand eines Modells der lumbalen Wirbelsäule. Dafür wurde ein dynamisches Stabilisierungssystem verwendet, bei welchem man die Druckverhältnisse in Zwischenwirbelsegmenten in den unterschiedlichen Bewegungsgraden untersuchte. So konnten Prädiktoren der wirkenden Kraftverhältnisse beschrieben werden. Jedoch ist das Modell nur ein Abbild der Wirklichkeit ohne die Darstellung von Strukturfeinheiten.

Das Pedikelschraubensystem und die Implantation von „Spinline“ gehören im Gegensatz dazu zu den Fusionstechniken im Bereich der Wirbelsäule.

Die zentrale Fragestellung dieser Studie war die Bewertung der ossären Integration anhand radiologischer Nachkontrollen primär in Form von CT-Scans, die zwischen einem halben Jahr und ein bis zwei Jahren postoperativ bei jedem Patienten stattfanden. In der Literatur wurde bisher beschrieben, dass der Einbau von Knochen und Ersatzstoffen bereits schon innerhalb von zwei bis sechs Monaten sichtbar sei. In dieser Studie wurden die Kriterien von Tan et al (20007), Boden et al (2000) und Brantigan et al (2000) aus der röntgenologischen Auswertung sowie CT-Kriterien wie von Cook et al (20001) und Zdeblik et al (2001) genutzt. Alle Kriterien zielten auf eine Gradeinteilung des knöchernen Einbauprozesses: 1 - vollständiger, 2 - partieller, 3 – kein ossärer Einbau. Wichtig bei der Beurteilung der erfolgreichen knöchernen Integration war das Fehlen von möglichen Lyseräumen an der Kontaktfläche mit dem eingebrachten bovinen Implantat sowie das Vorhandensein neuer intervertebraler Knochenbrücken. Für die Beurteilung wurden hingegen keine Röntgenaufnahmen genutzt, da diese Technik aufgrund von Überlagerungen im Wirbelsegment als auch wegen der geringen Größe der „Spine“-Blöcke zu ungenau erschien. Bei Tan et al (2007) erfolgte die Bewertung der ossären Integration von Allografts bei der anterioren Fusion auch mit Hilfe einer Gradeinteilung, wobei der dritte und vierte Grad jeweils für einen uni- bzw. bipolaren pseudoarthrotischen Einbau sprechen. Neben dieser qualitativen Auswertung wurde auch eine quantitative durchgeführt, bei der die Dichtewerte im Implantatbereich und Donorkochen zur Feststellung einer Angleichung im postoperativen Verlauf bestimmten wurden. Die untere Abb. 36 stellt die bisherigen Röntgenkriterien der Beurteilung der knöchernen Einheilung dar.

<b>Score</b>	<b>Röntgendichte</b>	<b>Struktur</b>	<b>Pathologika</b>
0 schlecht	erhöht	different	Lyse, Defekt
1 mittel	leicht erhöht	erkennbar	erkennbar
2 gut	Isodens	identisch	nein

Abb. 36: Tabellarische Auflistung der Röntgenkriterien des Knocheneinbaus

Als eine wichtige Grundlage für diese Studie diente die Arbeit von Brantigan et al (2000), aus der die Feststellungen einer ossären Integration, eines erhöhten Dichtewertes im Implantatbereich sowie eine Angleichung der Dichte hervor gehen. Beide Analysen ergaben zwar erhöhte Umbauprozesse im "Spine"-Block, jedoch betrug die vollständige ossäre Einbaurate nur 4% und eine Angleichung der Dichtewerte fand nicht statt. Bei der Analyse des Verhaltens im biologischen Knochen wurden auch unterschiedliche Integrationen abhängig von der Größe der Implantate beobachtet. Dabei gab es keine genaue Betrachtung,

ob Keile oder Blöcke zur Fusion verwandt wurden. Jedoch zeigten die Fusionen von ein bis zwei Segmenten bessere Ergebnisse als mehrsegmentaler, kompletter Wirbelkörperersatz. In dieser Studie konnte aufgrund der geringen Vergleichszahl eine genaue Unterscheidung der Größenverhältnisse nicht quantifiziert werden.

Ein weiterer wichtiger Bestandteil dieser Arbeit waren postoperativ durchgeführte MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel, die bei 43 der 55 Patienten stattfanden. Hier zeigte sich in ca. 82% der Fälle eine Anreicherung, was auf eine Vitalisierung im Sinne einer Angiogenese der bovinen Spongiosa schließen lässt. Diese kann auf eine biologische Regeneration und Adaption von „Spine“ in der Wirbelsäule hindeuten. Es fanden keine Abstoßungsreaktionen statt. Als Komplikationen traten zwei Implantatbrüche im gesamten Patientenkollektiv auf, die noch einmal operativ stabilisiert werden mussten. Der weitere Verlauf bei beiden Patienten gestaltete sich wiederum komplikationslos. Neben dem knöchernen Einbau wurden auch Veränderungen der Winkelstabilität in den operativ versorgten Wirbelabschnitten der Patienten untersucht.

Zur Messung wurden hauptsächlich seitliche Röntgenaufnahmen sowie CT-Bilder zu Hilfe genommen, die mit einem entsprechenden Programm ausgewertet wurden. Durch mehrmalige Messungen wurde versucht, den individuellen Messfehler so gering wie möglich zu halten. Ein wichtiges Ziel war es, die Stabilität der Fusion aufzuzeigen, um mögliche Spätkomplikationen so früh wie möglich zu erkennen. Aufgrund mangelnder Erfahrung mit xenogenen Implantaten in der Wirbelsäulenchirurgie wurden alle Kontrollen an den Patienten regelmäßig durchgeführt, um die Verläufe genau zu dokumentieren. Die Analyse der Untersuchung der Winkelgrade und damit des operativen Korrekturverlustes basierte auf unterschiedliche Kriterien, wie es bei Mutschler und Wirth (2007) bestätigt wird. Die Abb. 36 dient dabei als Querverweis der bisherigen Erfahrungen für die axiale Stabilität der einzelnen Abschnitte der Wirbelsäule. Bei den aufgezeigten Fällen war der Korrekturverlust zu vernachlässigen. Jedoch gab es sechs präoperative Befunde mit Abweichungen von über 30° Grad in BWS und LWS. Diese stellten Extremfälle dar, die eine Stabilisierung unumgänglich machten. Im Ergebnis zeigte sich dann nur noch bei einem Patienten im postoperativen Verlauf eine Winkelabweichung von 30° Grad, ohne erkennbare Tendenz noch weiter abzuweichen. Insgesamt kann nach ausgiebiger Literaturrecherche ein Winkel von 10° bis 20° Grad als Instabilitätskriterium angesehen werden. Jedoch sollten diese Zeichen im

Zusammenhang mit den weiteren Kriterien aus radiologischer Sicht betrachtet werden. Die Messungen der Winkel wurden alle mehrfach durchgeführt, um Fehlerquellen und Ungenauigkeiten so gering wie möglich zu halten.

Aufgrund der Vielfältigkeit der Patienten gab es für diese Untersuchung keine Einschlusskriterien. Somit konnten Gruppenunterschiede nicht herausgefiltert werden. Auch die Nachkontrollen einiger Patienten erfolgten in anderen Kliniken. Deshalb wurden in dieser Studie auch nicht alle Patienten in den zwei postoperativen Jahren radiologisch erfasst.

Klinische Ergebnisse der Patienten (wie postoperative Schmerzen und neurologische Befunde) lieferten präoperative als auch ambulante Kontrollen, bei denen Auffälligkeiten des Patientenkollektivs vermerkt wurden. Das Outcome der Patienten entspricht dem bisheriger Daten aus Literatur und anderen Studien. Die Ergebnisse bezogen sich auf Studien u.a. von Briem et al (2003). Dort wurde der „Quality of Life“-Verlust bei der dorsoventralen Stabilisierung gemessen. Postoperative Schmerzen und Komplikationen ließen einen Verlust an zwei Lebensjahren im Durchschnitt zu.

### **5.3. Bewertung**

Insgesamt zeigt die Untersuchung zur „Spine“-Spongiosa bei der chirurgischen Behandlung von Wirbelsäulenerkrankungen, dass noch einige Forschungen nötig sind, um sie als wirkliche Alternative zum autologen Knochenersatz zu nutzen. Das Hauptproblem ist der mangelhafte knöcherne Durchbauprozess, der hier anhand der festgelegten radiologischen Kriterien bewertet wurde. Deshalb sind Aussagen bezüglich der Stabilität im fusionierten Wirbelkörperbereich für die Zukunft schlecht zu prognostizieren. Positiv stimmten allerdings die Darstellung der reaktiven Knochenreaktion aus der quantitativen CT-Knochen-Analyse sowie die KM-Anreicherung im MRT. Hier zeigte sich, dass der xenogene Ersatz trotz der Prozessierung eine biologische Reaktion im Donorgewebe hervorrief. Auch in Bezug zur axialen Stabilität ergaben sich bei allen 55 Patienten ein nur geringer Korrekturverlust und keine signifikante Kyphosierungstendenz. Eine Abstoßungsreaktion konnte bei keinem Fall beobachtet werden. Es gibt bereits neuere Entwicklungen von Kombinationen aus Knochenersatzstoffen und Wachstumsfaktoren zur Erreichung einer besseren Integration. Für die nächsten Jahre können umfangreichere Forschungen den xenogenen Knochenersatz voranbringen, der dann eine echte Konkurrenz zum bisherigen "Goldstandard" autologer Knochen darstellt.

## 6. Zusammenfassung

Seit dem Jahr 2003 werden Wirbelsäulenimplantate aus prozessierter Spongiosa bovinen Ursprungs bei besonderen Problemstellungen, u.a. Osteoporose, in der Wirbelsäulenchirurgie eingesetzt. Es liegen bisher keine Erfahrungen vor bezüglich des knöchernen Einbaus dieser Implantate und der erreichten Stabilität im Langzeitverlauf. Durch CT, MRT und klinischen Untersuchungen ein bis zwei Jahre nach der Operation sollten diese Fragen beantwortet werden. Bei 55 Patienten mit Wirbelsäulenfrakturen oder degenerativer Instabilität wurden vorwiegend ventral Wirbelkörperimplantate mit „Spine“ im gesamten Wirbelsäulenbereich eingesetzt. Es wurde die Achsabknickung vor der Operation, die direkt postoperative Aufrichtung und der Korrekturverlust bei der Nachuntersuchung mindestens ein Jahr nach der Operation in Winkelgraden ausgewertet. Im CT wurden die Dichtewerte in Hounsfield-Einheiten der Implantate im Verlauf und qualitativ der randständige Knocheneinbau beurteilt. Mittels MRT-Untersuchungen mit Kontrastmittel wurde die Vitalität der Implantate durch Angiogenese dokumentiert. Die Beschwerdesymptomatik und Belastbarkeit der Patienten wurde im Rahmen klinischer Verlaufsuntersuchungen beurteilt. Die "Spine"-Implantate zeigten bezüglich ihrer Knochendichte im Langzeitverlauf keine signifikante Veränderung, so dass praktisch kein knöcherner Umbau dokumentiert wurde. Nach qualitativen Kriterien im CT fand kein knöcherner Einbau der Implantate im Sinne einer Pseudoarthrose in 51% der Fälle statt. Bei 45% zeigte sich ein partieller Implantateinbau mit sicheren Knochenbrücken und nur bei 4% der Implantate zeigte sich ein vollständiger knöcherner Einbau. Demgegenüber konnte jedoch die Vitalität der "Spine"-Implantate mit Kontrastmittelanreicherung im MRT im Sinne einer Angiogenese bei 81,8% der Implantate nachgewiesen werden. Der Korrekturverlust der Wirbelsäulenaufrichtung nach Operation betrug im Langzeitverlauf erfreulicherweise nur 2° Grad (s=36%). Entsprechend waren 38 der 55 untersuchten Patienten komplett schmerzfrei und belastbar. Acht Patienten wiesen nur lokale Schmerzen und drei Patienten eine radikuläre Schmerzsymptomatik nach zwei Jahren postoperativ auf. Vier Patienten mit primär komplettem Querschnittssyndrom konnten problemlos im Rollstuhl mobilisiert werden. Eine neurologische Verschlechterung in Form eines Cauda-Syndroms trat in einem Fall auf, welches aus einer sekundären Einblutung postoperativ in den Spinalkanal auftrat. Nach einer Revisions-OP war dieses neurologische Defizit fast vollständig regredient.

Es waren sieben Komplikationen im postoperativen Verlauf zu beobachten. In zwei Fällen kam es zu einer Materialdislokation mit Notwendigkeit einer Revisionsoperation. In fünf Fällen trat eine oberflächliche Wundinfektion ohne Beteiligung der Implantate auf. Die Wirbelsäulenimplantate aus prozessierter boviner Spongiosa wiesen nach Röntgenkriterien eine hohe Rate an Pseudoarthrosen auf, die jedoch relativ guten klinischen Ergebnissen gegenüber stehen. Es bedarf weiterer Forschungen, um einen besseren knöchernen Einbau dieser Implantate zu gewährleisten.

## **7. Literaturverzeichnis**

1. Abraham, D. J., Herkowitz, H. N. et al. (1998). "Indications for thoracic and lumbar spine fusion and trends in use." *Orthop. Clin. North. Am.* 29 (4): S. 803
2. Bellini, C. M., Galbusera, F. et al. (2007). "Biomechanics of the lumbar spine after dynamic stabilization." *J. Spinal Disord. Tech.* 20 (6): S. 423-9
3. Best, N. M. and Sasso, R. C. (2007). "Outpatient lumbar spine decompression in 233 patients 65 years of age or older." *Spine* 32 (10): S. 1135-9; discussion S. 1140
4. Bilik, A., Kocis, J. et al. (2006). "[Anterior spondylodesis using a corticospongiuous allograft in the combined management of Th-L spinal fractures]." *Rozhl. Chir.* 85 (11): S. 573-80
5. Boden, S. D. (2002). "Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute." *Spine* 27 (16 Suppl. 1): S. 26-31
6. Boyle, R. A., Stalley, P. D. et al. (2007). "Tn 06 bone banking." *ANZ. J. Surg.* 77, Suppl. 1: A 91
7. Bridwell, K. H., Lenke, L. G. et al. (1995). "Anterior fresh frozen structural allografts in the thoracic and lumbar spine. Do they work if combined with posterior fusion and instrumentation in adult patients with kyphosis or anterior column defects?" *Spine* 20 (12): S. 1410-8
8. Brantigan, J. W., Steffee, A. D. et al. (2000). "Lumbar interbody fusion using the Brantigan I/F cage for posterior lumbar interbody fusion and the variable pedicle screw placement system: two-year results from a Food and Drug Administration investigational device exemption clinical trial." *Spine* 25 (11): S. 1437-46
9. Buchholz, R. W., Carlton, A., Holmes, R. (1989). "Interporous hydroxyapatit as a bone graft substitute in tibial plateau fractures." *Clin. Orthop.* 240: S. 53-62
10. Buck, B. E., Malinin, T. I. et al. (1989). "Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)." *Clin. Orthop. Relat. Res.* (240): Burchardt, H. (1987). "Biology of bone transplantation." *Orthop. Clin. North. Am.* 18 (2): S. 187-96, S. 129-36
11. Buttermann, G. R., Glazer, P. A. et al. (1996). "The use of bone allografts in the spine." *Clin. Orthop. Relat. Res.* (324): S. 75-85
12. Buttermann, G. R., Glazer, P. A. et al. (1997). "Revision of failed lumbar fusions. A comparison of anterior autograft and allograft." *Spine* 22 (23): S. 2748-55
13. Chin, K. R., Kuntz, A. F. et al. (2006). "Changes in the iliac crest-l 1 lumbar relationship from standing to prone." *Spine J.* 6 (2): S. 185-9

14. Contzen, H. (1989). "[Bone transplantation - indications and technic]." *Unfallchirurgie* 15 (4): S. 184-8
15. Cook, S. D., Salkeld, S. L. et al. (2001). "Low-intensity pulsed ultrasound improves spinal fusion." *Spine J.* 1 (4): S. 246-54
16. Damien, C. J., Grob, D. et al. (2002). "Purified bovine BMP extract and collagen for spine arthrodesis: preclinical safety and efficacy." *Spine* 27 (16 Suppl. 1): S. 50-8
17. Eck, J. C., Hodges, S. et al. (2007). "Minimally invasive lumbar spinal fusion." *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 15 (6): S. 321-9
18. Ehrler, D. M. and Vaccaro, A. R. (2000). "The use of allograft bone in lumbar spine surgery." *Clin. Orthop. Relat. Res.* (371): S. 38-45
19. Gerngross, H., Burri, C. et al. (1982). "[Complications at removal sites of autologous cancellous bone transplants]." *Aktuelle Traumatol.* 12 (3): S. 146-52
20. Glassman, S. D., Copay, A. G. et al. (2008). "Defining substantial clinical benefit following lumbar spine arthrodesis." *J. Bone Joint Surg. Am.* 90 (9): S. 1839-47
21. Goulet, J. A., Senuas, L. E., DeSilva, G. L., Greenfield, M. L. V. H. "Autogenous iliac crest bone graft. Complications and Functional Assessment." *Clin. Orthop.* 339 (1997): S. 76-81
22. Grohs, J. G. and Krepler, P. (2004). "[Minimal invasive stabilization of osteoporotic vertebral compression fractures. Methods and preinterventional diagnostics]." *Radiologe* 44 (3): S. 254-9
23. Hofmann, A., Hofmann, C. et al. (2000). "[Effect of various bone disinfection and sterilization methods on osteoblast function. A comparative in vitro study]." *Unfallchirurg* 103 (5): S. 380-8
24. Hollier, L. H. and Stal, S. (2004). "The use of hydroxyapatite cements in craniofacial surgery." *Clin. Plast. Surg.* 31 (3): S. 423-28
25. Illgner, A., Haas, N. et al. (1989). "[The surgical treatment of injuries of the cervical spine]." *Unfallchirurg* 92 (8): S. 363-72
26. Jager, M., Westhoff, B. et al. (2005). "[Bone harvesting from the iliac crest]." *Orthopade* 34 (10): S. 976-82, S. 984, S. 986-90, S. 992-4
27. Jensen, S. S., Aaboe, M. et al. (1996). "Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes." *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 11 (1): S. 55-66
28. Katz, J. N. (1995). "Lumbar spinal fusion. Surgical rates, costs, and complications." *Spine* 20 (24 Suppl.): S. 78.-83
29. Kluba, T., Roetman, B. (2005): "Orthopädie und Unfallchirurgie", Taschenlehrbuch, Thieme Verlag, S. 235-41



30. Kwon, B. K., Fisher, C. G. et al. (2007). "A prospective randomized controlled trial of anterior compared with posterior stabilization for unilateral facet injuries of the cervical spine." *J. Neurosurg. Spine* 7 (1): S. 1-12
31. Li, H., Zou, X. et al. (2004). "Anterior lumbar interbody fusion with carbon fiber cage loaded with bioceramics and platelet-rich plasma. An experimental study on pigs." *Eur. Spine J.* 13 (4): S. 354-8
32. Lin, H. S., Zha, Z. G. et al. (2004). "[Posterior lumbar intervertebral fusion device and a new transpedicular screw system for treatment of lumbar spondylolisthesis]." *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 24 (3): S. 339-42
33. Linhart, W. and Briem, D. (2001). "[Bone substitutes 2000 to 2010. Current status and innovation in therapy of bone defects]." *Orthopäde* 30 (3): S. 189-92
34. Lippert, H. (2000): "Lehrbuch Anatomie", Verlag Urban und Fischer, 5. Auflage, S. 105-15
35. Martin, C. R., Gruszczynski, A. T. et al. (2007). "The surgical management of degenerative lumbar spondylolisthesis: a systematic review." *Spine* 32 (16): S. 1791-8
36. Muschik, M., Schlenzka, D. et al. (2000). "Experimental anterior spine fusion using bovine bone morphogenetic protein: a study in rabbits." *J. Orthop. Sci.* 5 (2): S. 165-70
37. Mutschler, W., Wirth, C. J. (2007): "Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie", Thieme Verlag, Beitrag von M. Arand, L. Kinzl, S. 462-70, S. 479-82
38. Pal, A. K., Pal, T. K. et al. (1997). "Animal experimentation with tooth derived calcium hydroxyapatite based composites as bone-graft substitute biomaterials." *Biomed. Sci. Instrum.* 33: S. 561-6
39. Panjabi, M. M., Isomi, T. et al. (1999). "Loosening at the screw-vertebra junction in multilevel anterior cervical plate constructs." *Spine* 24 (22): S. 2383-8
40. Ragni, P. and Lindholm, T. S. (1991). "Interaction of allogenic demineralized bone matrix and porous hydroxyapatite bioceramics in lumbar interbody fusion in rabbits." *Clin. Orthop. Relat. Res.* (272): S. 292-9
41. Regel, G., Sudkamp, N. P. et al. (1992). "[15 years allogenic bone transplantation. Indications, treatment and results]." *Unfallchirurg* 95 (1): S. 1-8
42. Sandhu, H. S., Khan, S. N. et al. (2001). "Demineralized bone matrix, bone morphogenetic proteins and animal models of spine fusion: an overview." *Eur. Spine J.* 10 Suppl. 2: S. 122-31
43. Schlickewei, W., Riede, U. N. et al. (1993). "Influence of humate on calcium hydroxyapatite implants." *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 112 (6): S. 275-9
44. Schnurer, S. M., Gopp, U. et al. (2003). "[Bone substitutes]." *Orthopäde* 32 (1): S. 2-10

45. Schultheiss, M., Sarkar, M. et al. (2005). "Solvent-preserved, bovine cancellous bone blocks used for reconstruction of thoracolumbar fractures in minimally invasive spinal surgery - first clinical results." *Eur. Spine J.* 14 (2): S. 192-6
46. Siebert, H. R., Wagner, K. et al. (1986). "[Biological value of various bone substitutes in the treatment of bone defects. Animal experiment studies]." *Unfallchirurgie* 12 (2): S. 98-100
47. Steffen, T., Downer, P. et al. (2000). "Minimally invasive bone harvesting tools." *Eur. Spine J.* 9 Suppl. 1: S. 114-8
48. Steffee, A. D., Sitkowski, D. J. (1988). "Posterior lumbar interbody fusion and plates." *Clin. Orthop. Relat. Res.* 227: S. 99-102
49. Tan, G. H., Goss, B. G. et al. (2007). "CT-based classification of long spinal allograft fusion." *Eur. Spine J.* 16 (11): S. 1875-81
50. Torricelli, P., Fini, M. et al. (1999). "Xenogenic demineralized bone matrix: osteoinduction and influence of associated skeletal defects in heterotopic bone formation in rats." *Int. Orthop.* 23 (3): S. 178-81
51. Trentz, O. A., Platz, A. et al. (1998). "[Response of osteoblast cultures to titanium, steel and hydroxyapatite implants]." *Swiss Surg.* (4): S. 203-9
52. Werber, K.-D., Brauer, R. B., Weiß, W., Becker, K. "Osseous integration of bovine hydroxyapatite ceramic in metaphyseal bone defects of the distal radius." *J. Hand Surg.* 25-A (2000): S. 833-841
53. White, K. K., Bawa, M. et al. (2005). "Strut allograft union and remodeling using rh BMP-2 in a spinal corpectomy model." *Spine* 30 (12): S. 1386-95
54. Wimmer, C., Krismer, M. et al. (1999). "Autogenic versus allogenic bone grafts in anterior lumbar interbody fusion." *Clin. Orthop. Relat. Res.* (360): S. 122-6
55. Wozney, J. M. (2002). "Overview of bone morphogenetic proteins." *Spine* 27 (16 Suppl. 1): S. 2-8
56. Zdeblick T. A. "Symposium: a critical discrepancy - a criteria of successful arthrodesis following interbody spinal fusions." *Spine* 26 (2001): S. 332-33

## **8. Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Ursachen von Wirbelsäulenverletzungen
- Abb. 2: Schema der Be- und Entlastung der Bandscheibe
- Abb. 3: Technik der Knochenentnahme am Beckenkamm
- Abb. 4: Überblick über alloplastische Materialien (TÜV Produkt Service Süd)
- Abb. 5: Schema eines Fixateurs interne
- Abb. 6: zwei Beispiele für dorsale/ventrale Stabilisierung in LWS bzw. BWS
- Abb. 7: Unterschiedliche Indikationen der Patienten mit "Spine" -Implantaten
- Abb. 8: CT-Bild mit "Spine" und Fixateur interne
- Abb. 9: "Spine"-Implantat (Produktinfo Fa. Tutogen)
- Abb. 10: Elektronenmikroskopisches Bild der bovinen Spongiosa vor und nach Prozessierung
- Abb. 11: Produktdesign eines dorsal stabilisierenden Systems mit Polyaxialschrauben
- Abb. 12: CT-Bildbeispiele vom selben Patienten
- Abb. 13: CT-Bilder von drei verschiedenen Patienten (gleicher LWS-Abschnitt)
- Abb. 14: Fallbeispiel mit KM-MRT (T 1-Wichtung)
- Abb. 15: Fallbeispiel mit drei Verlaufskontrollen
- Abb. 16: Boxplot der CT-Vergleichswerte im gesunden Wirbelkörper
- Abb. 17: Boxplot der CT-Vergleichswerte im "Spine"-Implantat
- Abb. 18: Verteilung der CT-Dichtewerte von "Spine" im Durchschnitt nach Patientenzahl
- Abb. 19: Verteilung der Vergleichswerte der CT-Dichtewerte nach Patientenzahl
- Abb. 20: CT-Bild: partielle ossäre Integration
- Abb. 21: Prozentuale Verteilung des ossären Einbauverhaltens innerhalb des Patientenkollektivs
- Abb. 22: Prozentuale Verteilung der Anreicherung mit KM im MRT
- Abb. 23: Übersicht über Verteilung der KM-Anreicherung im MRT nach Patientenzahl und Wirbelsegment
- Abb. 24: Vergleich der Winkelgrade im Implantatbereich präop. (blau) und direkt postop. (rot)
- Abb. 25: Erster Korrekturverlust der Winkelgrade im Implantatbereich
- Abb. 26: Erster Korrekturverlust der Winkelgrade im postoperativen Verlauf
- Abb. 27: Boxplot der Winkelgrade des absoluten Korrekturverlustes ( nach zwei Jahren)
- Abb. 28: Boxplot der Winkelgrade der operativen Korrektur
- Abb. 29: Bsp. für zwei postoperative Röntgenkontrollen (erstes und zweites Jahr nach OP)

- Abb. 30: Bsp. für zwei postoperative CT-Kontrollen (erstes und zweites Jahr nach OP)
- Abb. 31: Bsp. MRT mit KM ein Jahr postoperativ in zwei Ebenen
- Abb. 32: Wertung der unterschiedlichen Möglichkeiten der knöchernen Durchbauung
- Abb. 33: Signaltransduktionsweg der BMP's
- Abb. 34: "Spine"-Implantate (Fa. Tutogen)
- Abb. 35: Radiologische Instabilitätskriterien der Wirbelsäulensegmente
- Abb. 36: Tabellarische Auflistung der Röntgenkriterien des Knocheneinbaus

## 9. Anhang

### 1. Datentabelle: Winkelmessung

ID	Winkelangaben	Achsenabknickung präop.	Achsenabknickung direkt postop.	Achsenabknickung 1/2-1 Jahr postop.	Achsenabknickung 1-2 Jahre postop.
1	144,6-175-174,1-173,8	35,4	5	5,9	6,2
2	175,5-177,8-176-175,1	4,9	4	4,8	4,9
3	178- 178.2-178-178	2	1,8	2	2
4	165,4-166-167-168	14,6	14	13	12
5	178,2-177,3-178,3-178,3	1,8	2,7	1,7	1,7
6	145,3-156,2-155,3-158,2	34,7	23,8	24,7	21,8
7	150,2-153,2-153-152,1	29,8	26,8	27	27,9
8	156,9-155,9-158,2-158,2	23,1	24,1	24,8	24,8
9	175,1-176,4-177-176,6	4,9	3,6	3	3,4
10	176-176,5-176,5-176,5	4	3,5	3,5	3,5
11	174,6-174,1-174,2-174	5,4	5,8	5,9	6
12	176,4-176,9-175,8-175	3,6	3,1	4,2	5
13	177,2-178,9-178,1-179	2,8	1,1	1,8	1
14	168-167,3-168,2-169	12	12,7	11,8	11
15	170,6-171,3-170,8-169	9,4	8,7	9,2	11
16	150,3-156,6-153,8-153,2	29,7	23,4	26,2	26,8
17	169-169,4-169,1-168,7	11	10,6	10,9	11,3
18	149,4-151,2-150-151	30,6	28,8	30	29
19	167,2-171-173-172	12,8	9	7	8
20	175-175,5-177-177	5	14,5	13	13

<b>ID</b>	<b>Winkelangaben</b>	<b>Achsenabknickung präop.</b>	<b>Achsenabknickung direkt postop.</b>	<b>Achsenabknickung 1/2-1 Jahr postop.</b>	<b>Achsenabknickung 1-2 Jahre postop.</b>
<b>21</b>	163,3-164,9-162,4-162,5	16,7	15,1	17,6	17,5
<b>22</b>	166-161,6-161,8-160,8	14	18,4	18,2	19,2
<b>23</b>	176,3-176,2-178,1-178	3,7	3,8	1,9	2
<b>24</b>	158,4-161,6-160,3-160,7	21,6	18,4	19,7	20,3
<b>25</b>	165,7-169-173-172	14,3	11	7	8
<b>26</b>	167,7-172,1-174,7-174,4	12,3	7,9	5,3	5,6
<b>27</b>	147,2-178-179-179	32,8	2	2	1
<b>28</b>	157,8-159,5-160,9-160,4	22,2	20,5	19,1	19,6
<b>29</b>	173,3-174,9-175,2-175,1	6,7	5,1	4,8	4,9
<b>30</b>	162,7-170,4-172,4-172,2	27,3	10,6	7,6	7,8
<b>31</b>	167,5-166,1-167-166	12,5	13,9	13	14
<b>32</b>	155,1-154,6-159,9-159,7	24,9	25,4	20,1	20,3
<b>33</b>	168,7-169,4-169,8-169	11,3	10,6	10,2	11
<b>34</b>	169,3-162,2-163,1-163	10,7	17,8	16,9	17
<b>35</b>	163,3-169,6-168,3-169	16,7	10,4	11,7	11
<b>36</b>	154,9-167,4-165,2-165,1	25,1	13,6	14,8	14,9
<b>37</b>	149,6-164,5-160-159,8	30,4	15,5	20	20,2
<b>38</b>	177,9-178,1-179,7-179,3	2,1	1,9	0,3	0,7
<b>39</b>	171,7-170- 171,2-171,8	8,3	10	8,2	8,2

<b>ID</b>	<b>Winkelangaben</b>	<b>Achsenabknickung präop.</b>	<b>Achsenabknickung direkt postop.</b>	<b>Achsenabknickung 1/2-1 Jahr postop.</b>	<b>Achsenabknickung 1-2 Jahre postop.</b>
<b>40</b>	154,2-152,7-155-154,9	25,8	27,3	25	25,1
<b>41</b>	154-156,2-156-156	26	23,8	24	24
<b>42</b>	166,1-164,6-161,8-161	13,9	15,4	18,2	18
<b>43</b>	148,7-155,5-156,7-156,8	31,3	24,5	23,3	23,2
<b>44</b>	173,1-172,5-171-171	6,9	8,5	9	9
<b>45</b>	176,2-177,7-176,9-176	3,8	2,3	3,8	4
<b>46</b>	176,7-176,9-177-177	3,3	3,1	3	3
<b>47</b>	160,8-162,8-160,3-160,5	29,2	27,7	29,7	29,5
<b>48</b>	168,7-170,2-170-170	21,3	19,8	20	20
<b>49</b>	167,2-171-172,2-172,1	12,8	9	6,8	6,9
<b>50</b>	173,7-172,5-173-172,9	6,3	7,5	7	7,1
<b>51</b>	178,4-177-178,1-177,9	1,6	3	1,9	2,1
<b>52</b>	176,9-178,6-179,4-178,8	3,1	1,4	1,6	1,2
<b>53</b>	168,7-173-172,6-172,1	11,3	7,4	7,6	7,9
<b>54</b>	173,1-172,1-173,6-173,3	6,9	6,4	6,5	6,7
<b>55</b>	151,9-168-167,5-167,5	28,1	12	12,5	12,5

## 2. Datentabelle: CT-Untersuchung (HE), Kontrolle und Vergleichsmessung

ID	CT-Kontrolle 1 in HE	CT-Kontrolle 2 in HE	CT-Vergleichswert 1 in HE	CT-Vergleichswert 2 in HE
1	404,5	402	98,9	99
2				
3	375,8	378	165,1	164,3
4	280,1	279,3	379,2	375,2
5				
6	262,3	262	171,2	169,3
7	456,1	456	191,2	189,4
8	443,6	443,4	278,3	275,3
9	352,3	350	132,9	135
10	300,6	299,1	386	382,1
11	308,2	306	84,1	87,3
12	343,3	340	198,2	197,3
13	459,7	460,3	155,6	155,8
14	422,7	426	181,9	182
15	237,4	236,3	376	376
16	329,4	329	93,5	93,6
17	563,8	563,4	220,8	220,7
18	480	479	167,7	167,4
19				
20	479	481,3	144,9	143,8
21	518,1	520,1	216,1	215
22	359	354	146,9	143
23	487	466	154,7	154,2



<b>ID</b>	<b>CT-Kontrolle 1 in HE</b>	<b>CT-Kontrolle 2 in HE</b>	<b>CT-Vergleichswert 1 in HE</b>	<b>CT-Vergleichswert 2 in HE</b>
24	382,4	375	116,3	117,9
25	262,1	250	182,8	179,3
26				
27	223,6	224,7	176,5	176
28	525,3	521	316,2	315,3
29	310,6	306,9	58,2	58,3
30	343,3	339	251,7	253,4
31	259,3	243	187,3	187,5
32	504	500,6	84,7	83
33	471,6	468	179,6	178
34	337,9	334	129	130
35	451,1	448	312,6	313,2
36	417,2	415	57,4	56,3
37	253,8	252	247	245,3
38	350,6	342,1	198,4	198,2
39	226,6	224,1	471,8	470
40	248,7	247,3	151,3	150
41	347,9	345,9	124,3	125
42	403	402	236,8	238,5
43	514,7	513	240	238
44	375,8	378,1	230,2	229,6
45	652,6	651,3	173,7	173
46				
47	376,6	368,3	62	63,9
48	413,9	410,5	141,8	141
49	145,7	142,1	208,4	207

<b>ID</b>	<b>CT-Kontrolle 1 in HE</b>	<b>CT-Kontrolle 2 in HE</b>	<b>CT-Vergleichswert 1 in HE</b>	<b>CT-Vergleichswert 2 in HE</b>
<b>50</b>	505,3	504,3	166,3	166
<b>51</b>	349,9	340,1	172,6	175
<b>52</b>	544,5	540,1	265,5	163
<b>53</b>	422,5	403,1	235,5	234,5
<b>54</b>	555,2	540,1	74,7	74,1
<b>55</b>	313,9	310,4	43,6	44,8

### 3. Datentabelle: CT-Untersuchung (qualitativ) und MRT-Kontrolle mit KM

ID	CT-Kontrolle (qualitativ) 1.	CT-Kontrolle (qualitativ) 2.	MRT (mit/ohne KM Anreicherung)
1	1	1	
2			
3	1	1	1
4	1	1	
5			
6	1	1	0
7	0	0	1
8	0	0	1
9	0	0	1
10	0	0	1
11	0	0	1
12	0	0	0
13	0	0	0
14	0	0	1
15	0	0	1
16	0	0	0
17	1	1	1
18	0	0	
22	0	0	1
23	1	1	1
24	0	0	1
25	0	0	1
26			

ID	CT-Kontrolle (qualitativ) 1.	CT-Kontrolle (qualitativ) 2.	MRT (mit/ohne KM)
27	0	0	0
28	0	0	0
29	1	1	1
30	1	1	
31	0	0	1
32	1	1	0
33	1	1	0
34	0	0	1
35	1	1	1
36	1	1	1
37	0	0	
38	0	0	1
39	0	0	0
40	2	2	1
41	1	1	1
42	1	1	1
43	1	1	1
44	1	1	
45	1	1	1
46			
47	2	2	1
48	1	1	
49	1	1	1

<b>ID</b>	<b>CT-Kontrolle (qualitativ) 1.</b>	<b>CT-Kontrolle (qualitativ) 2.</b>	<b>MRT (mit/ohne KM)</b>
<b>50</b>	1	1	1
<b>51</b>	0	0	0
<b>52</b>	0	0	1
<b>53</b>	0	0	1
<b>54</b>	1	1	1
<b>55</b>	1	1	1

## Standardformen von Tutoplast Songiosa (Fa Tutogen)\*



### Tutoplast® Spongiosa bovin Blöcke

Art. Nr.	Abmessungen	Packungsinhalt
68300	10 x 10 x 20 mm	1 Stück
68301	10 x 20 x 20 mm	1 Stück
68302	20 x 20 x 30 mm	1 Stück



### Tutoplast® Spongiosa bovin Dübel

Art. Nr.	Abmessungen	Packungsinhalt
68309	ø 11 mm L = 20 mm	1 Stück
68310	ø 12 mm L = 20 mm	1 Stück
68311	ø 14 mm L = 20 mm	1 Stück
68312	ø 16 mm L = 20 mm	1 Stück



### Tutoplast® Spongiosa bovin Chips

Art. Nr.	Korngröße	Packungsinhalt
68313	4 – 10 mm	15 cc
68303	4 – 10 mm	30 cc
68304	4 – 10 mm	60 cc
68305	4 – 10 mm	100 cc



### Tutoplast® Spongiosa bovin Chips

Art. Nr.	Korngröße	Packungsinhalt
68314	2 – 4 mm	15 cc
68315	2 – 4 mm	30 cc



### Tutoplast® Spongiosa bovin Mikrochips

Art. Nr.	Korngröße	Packungsinhalt
68306	2 mm	0,5 cc
68307	2 mm	1,0 cc
68308	2 mm	2,0 cc

\* „Tissue & Service, Infobroschüre“, Tutogen Medical GmbH, Produkt-Information, 1998

## **Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. R. Kalff, OA Dr. med. A. Hochstetter, B. Höfert (Grafik- und Bilddesign),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Ort, Datum

Unterschrift des Verfassers

## **Lebenslauf**

Name, Vorname:	Siegmund, Dirk
Anschrift:	Talstraße 40 07743 Jena
E-Mail Adresse:	dirk.siegmund@t-online.de
Geburtsdatum:	11.07.1982
Geburtsort:	Nordhausen
Familienstand:	ledig
Staatsangehörigkeit:	deutsch

### **Bisheriger Werdegang:**

September 1989 - Juni 2001	Grundschule und Gymnasium, Sollstedt und Bleicherode (Thüringen)
September 2001 - Juni 2002	Zivildienst im OP-Bereich, Helios-Klinik Bleicherode (FKH für Orthopädie)
Oktober 2002 - Dezember 2008	Studium der Humanmedizin, FSU Jena

### **Famulaturen und Praktisches Jahr:**

März 2005	Praxis Dr. med. K. Fischer, FA für Allgemein Chirurgie
August 2005	Klinik für Herz-Thorax- und Gefäßchirurgie, Jena
März 2006	Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Jena
März 2007	Klinik für Neurochirurgie, Jena
August 2007 - Dezember 2007	Klinik für Orthopädie, KH Rudolf Elle Eisenberg
Dezember 2007 - Februar 2008	Klinik für Innere Medizin, SHK Weimar
April 2008 - Juli 2008	Klinik für Unfallchirurgie, Klinik für Thoraxchirurgie, Notfallambulanz, Unispital Zürich (Schweiz)

**Publikation:** „Langzeitergebnisse für Wirbelkörperimplantate von boviner prozessierter Spongiosa“, D. Siegmund, A. Hochstetter, R. Kalff, Klinik für Neurochirurgie in Jena 2007, Abstract, European Spine Journal



## **Danksagung**

Zu allererst möchte ich OA Dr. med. A. Hochstetter herzlich danken für die freundliche Überlassung des Themas sowie für seine fortwährende geduldige und freundliche Rund-um-die-Uhr-Bereitschaft zur Problembesprechung, Problemerkörterung und Problemlösung.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. R. Kalff, dem Direktor der Klinik für Neurochirurgie am Universitätsklinikum Jena, für die Möglichkeit der Verfassung dieser Dissertation in seiner Abteilung.

Ein großer Dank auch an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Röntgen- und Krankenblattarchivs, die mich immer wieder gerne in die einzelnen Bereiche zum Auffinden von Akten und Röntgenbildern gelassen haben und bei Unauffindbarkeit selber nachforschten.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. Kaiser und der Klinik für Radiologie für die Zurverfügungstellung der Röntgen-, CT- und MRT-Bilder, die für die Auswertung unerlässlich waren.

Zusätzlich will ich mich bei der Firma Tutogen bedanken, die mir mit dem bereitgestellten Material diese Arbeit erst ermöglichte.

Auch bedanken möchte ich mich bei Herrn B. Höfert, der mich mit seinen Kenntnissen im Grafikdesign bei der Gestaltung meiner Arbeit unterstützt hat.

Ein ganz großer Dank geht natürlich auch an alle Menschen um mich herum, die mich in allen schwierigen Situationen sehr unterstützt haben.

Dank auch an all meine Freunde, die für die notwendige Ablenkung zwischendurch gesorgt haben.